

DAS NEBENSCHILDDRÜSENKARZINOM

Eva Loserth

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER I. MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. H. Schwiegk

DAS NEBENSCHILDDRÜSENKARZINOM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Eva Loserth

aus

München

1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. L. RAITH
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. SCHWIEGK
Dekan:	Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 19.6.1975



Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
2.	Die Entwicklung der deutschen Literatur	2
3.	Die deutsche Literatur im 18. Jahrhundert	3
4.	Die deutsche Literatur im 19. Jahrhundert	4
5.	Die deutsche Literatur im 20. Jahrhundert	5
6.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	6
7.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	7
8.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	8
9.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	9
10.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	10
11.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	11
12.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	12
13.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	13
14.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	14
15.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	15
16.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	16
17.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	17
18.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	18
19.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	19
20.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	20
21.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	21
22.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	22
23.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	23
24.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	24
25.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	25
26.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	26
27.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	27
28.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	28
29.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	29
30.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	30
31.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	31
32.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	32
33.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	33
34.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	34
35.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	35
36.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	36
37.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	37
38.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	38
39.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	39
40.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	40
41.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	41
42.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	42
43.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	43
44.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	44
45.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	45
46.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	46
47.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	47
48.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	48
49.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	49
50.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	50
51.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	51
52.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	52
53.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	53
54.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	54
55.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	55
56.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	56
57.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	57
58.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	58
59.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	59
60.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	60
61.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	61
62.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	62
63.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	63
64.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	64
65.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	65
66.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	66
67.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	67
68.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	68
69.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	69
70.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	70
71.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	71
72.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	72
73.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	73
74.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	74
75.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	75
76.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	76
77.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	77
78.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	78
79.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	79
80.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	80
81.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	81
82.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	82
83.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	83
84.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	84
85.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	85
86.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	86
87.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	87
88.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	88
89.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	89
90.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	90
91.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	91
92.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	92
93.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	93
94.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	94
95.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	95
96.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	96
97.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	97
98.	Die deutsche Literatur in der Vergangenheit	98
99.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	99
100.	Die deutsche Literatur in der Zukunft	100

Mein besonderer Dank gilt
Herrn Priv.-Dozent Dr. Ludwig Raith
für die freundliche Überlassung
des Themas und die lebenswürdige
Unterstützung bei der Ausarbeitung.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A)	Einleitung
	5
1.	Problemstellung
	5
2.	Material
	10
B)	Hauptteil
	11
I.	Hormonaktive Nebenschilddrüsen-
	karzinome
	11
1.	Alters- und Geschlechtsverteilung
	11
2.	Häufigkeit des Karzinoms als Ursache
	einer Epithelkörperchenüberfunktion
	12
3.	Symptomatik
	12
a)	Krankheitsdauer
	12
b)	Subjektive Beschwerden
	17
c)	Laborbefunde
	17
d)	palpatorische Befunde am Hals und
	Tumorlokalisation
	20
e)	Röntgenbefunde
	22
4.	Therapie
	23
a)	Operation
	23
b)	Bestrahlung
	23
c)	Cytostatika
	24
d)	symptomatische Hypercalcämietherapie
	24
α)	Mithramycin
	26
β)	calciumdepressiv wirkende Hormone
	27
γ)	sonstige Therapieversuche
	29
5.	Verlauf
	30
a)	Operationsergebnisse
	30
b)	Rezidivhäufigkeit
	30
c)	Metastasierung
	31
d)	Überlebenszeiten
	33
6.	Autopsie- und Biopsiebefunde
	35
a)	Befunde an den restlichen Epithel-
	körperchen
	35
b)	Veränderungen an den übrigen
	endokrinen Drüsen
	35

6.c)	Veränderungen an den übrigen Organen	39
α)	renale Veränderungen	39
β)	Knochenveränderungen	40
γ)	Veränderungen am Kreislaufsystem	41
δ)	Lungenveränderungen	41
d)	unmittelbare Todesursachen	42
7.	Diskussion	43
a)	Differentialdiagnose	43
α)	Abgrenzung gegen extraparathyreoidale Hypercalcämien	43
β)	Abgrenzung gegen Nebenschilddrüsen- adenome	45
b)	Prognose	52
II.	Hormoninaktive Nebenschilddrüsen- karzinome	53
C.	Zusammenfassung	57
D.	Tabellarische Übersicht der seit 1940 veröffentlichten Fälle von Nebenschilddrüsenkarzinom	62
E.	Literatur	68
F.	Lebenslauf	80

A. Einleitung

1. Problemstellung

Das Karzinom der Nebenschilddrüsen ist - im Gegensatz zu malignen Tumoren anderer endokriner Drüsen - eine seltene Erkrankung: Seit 1960 wurden durchschnittlich drei bis vier Fälle pro Jahr neu diagnostiziert und veröffentlicht. Wird der einzelne Mediziner einmal mit dieser Erkrankung konfrontiert, so besitzt er zwangsläufig geringe Erfahrung in ihrer Behandlung. Er muß daher, um für den Patienten die optimale Therapie zu gewährleisten, auf die Ergebnisse, die bei einem größeren Kollektiv ermittelt wurden, zurückgreifen. In der vorliegenden Arbeit wird deshalb versucht, die über das Nebenschilddrüsenkarzinom veröffentlichten Kasuistiken zusammenzustellen und kritisch auszuwerten. Es soll dabei auch die Symptomatik dargestellt und herausgearbeitet werden, ob sich aus der Anamnese und den klinischen Befunden Unterschiede zu den häufigeren Nebenschilddrüsenadenomen ergeben. Der klinische Verlauf, der in vielen Fällen erst die Diagnose stellen läßt, sowie die Prognose sind weitere Schwerpunkte.

Über die Schwierigkeiten, die sich bei der Auswahl der Fälle ergeben, wird im Folgenden berichtet.

Malignitätskriterien

Das Karzinom der Nebenschilddrüsen ist nicht nur eine seltene, sondern auch eine umstrittene Erkrankung. Zwar wurde vor allem in der angloamerikanischen Literatur häufig über maligne Nebenschilddrüsentumore berichtet, jedoch besteht keine Einigkeit über die Malignitätskriterien. Die Abgrenzung eines Karzinoms von einem Adenom wird immer als schwierig, häufig als unmöglich bezeichnet.

Bei der Durchsicht der zu diesem Thema erschienenen Arbeiten fällt auf, daß die Diagnose Nebenschilddrüsenkarzinom früher relativ oft gestellt wurde. In den letzten Jahren ist man mit dieser Diagnose zurückhaltender geworden, und die Kriterien des malignen Tumorstadiums der Nebenschilddrüsen werden strenger gehandhabt. In der vorliegenden Arbeit werden daher nur Publikationen nach 1940 berücksichtigt, die in Tabelle 22 im Anhang zusammengestellt sind. Die einzelnen Autoren gehen von verschiedenen Malignitätskriterien aus, die sich in zwei große Gruppen einteilen lassen:

- a) pathologisch - anatomische,
- b) cytologische Kriterien.

Black (18) postuliert, daß nur Metastasen die Malignität beweisen und keine Karzinomdiagnose auf der Basis von Zellpleomorphismus gestellt werden darf. Er betrachtet aber auch lokale Invasion und ein Rezidiv als malignitätsver-

dächtig, nicht dagegen das Einwachsen eines Tumors in Blutgefäße. Bissi (16) hält auch ein Karzinom ohne Metastasen für möglich, wenn der Krankheitsverlauf sehr schnell progredient ist. Fredell (43) und Cope (25) gehen davon aus, daß ein Karzinom gewöhnlich von einer starken fibrösen, entzündlichen Infiltration umgeben, mit den umgebenden Strukturen verbacken ist. Nach Dubost (34) beweist allein das Übergreifen auf die Nachbarorgane, die Lymphgefäße und die intratumoralen Gefäße die Malignität eines Nebenschilddrüsentumors. Andere Autoren (13, 36, 60, 104, 106, 119, 128, 132) ziehen ebenfalls pathologisch - anatomische Kriterien den cytologischen vor. Für sie gilt nur ein metastasierender, oder lokal infiltrativ und destruierend wachsender Tumor als eindeutig maligne. Beweisend wäre also z.B. die Zerstörung des Nervus Laryngeus recurrens (13,5). Oft wird beim nicht metastasierenden Tumor zusätzlich ein lokales Rezidiv post operationem gefordert (16, 24, 46, 76, 126, 129).

Alexander (4) wendet folgende cytologische Kriterien zur Karzinomdiagnose an: Unregelmäßigkeiten der Größe und der Anfärbbarkeit der Zellkerne, stark anfärbares Chromatin, Riesenzellkerne, auffällige Nucleoli, Zellen in Mitose, pathologische Mitosen (zitiert bei Black 17). Altenähr stellt in Übereinstimmung mit Castleman (1952) fest, daß durch cytologischen Nachweis von Mitosen der Malignitätsbeweis erbracht wird (5). Dubost (34) Albertini (3), Lazar (81), Black (17) und Norris (96) berichten jedoch, daß Mitosen und Atypien auch in benignen Adenomen zu finden sind. Auch atypische Zellannordnung,

bizarre Kernformen und auffällige Nucleoli gelten nicht als eindeutige Malignitätskriterien.

Schantz und Castleman stellten 1973 sechs Kriterien auf, von denen mehrere erfüllt sein müssen um für Malignität zu sprechen (zitiert bei Kay, 69):

1. Der Tumor ist schwierig zu enucleieren und adhärent,
2. Der Tumor ist klinisch palpabel,
3. Der Tumor hat eine dicke Kapsel mit fibrösen Strängen, die den Tumor durchqueren,
4. Der Tumor bricht durch die Kapsel,
5. Der Tumor bricht in venöse Gefäße ein,
6. Mitosen können nachgewiesen werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die entscheidenden Malignitätskriterien Metastasen und invasives Wachstum sind. Mitosen und Tumor-thromben in Gefäßen gelten als Verdachtsmomente, jedoch nicht als absolute Malignitätskriterien. Häufig kann Malignität erst bei einer Rezidivoperation nachgewiesen werden, wobei sich dann die Frage der malignen Entartung eines Adenoms stellt (Murie, 92).

Neben parathormonsezernierenden Karzinomen der Nebenschilddrüsen werden auch hormoninaktive beschrieben. Black und Ackermann lehnen es ab, den Ursprung dieser Karzinome von Nebenschilddrüsen-gewebe anzuerkennen. Sie fordern den funktionellen Beweis, der nur durch den Nachweis der Parathormonsekretion erbracht wird. Auch andere Autoren verlangen den biochemischen und/oder klinischen Nachweis, daß sich die Tumorzellen von parathyreoidalem Gewebe ableiten (13, 24, 42,

76, 119, 128, 129). Goepfert (51) hält ein hormoninaktives Karzinom zwar für möglich, schließt jedoch seine eindeutige Diagnostizierbarkeit aus, da es histologisch nicht von Tumoren der Schilddrüse oder des Thymus unterschieden werden kann. In der vorliegenden Zusammenstellung wurden folgende Malignitätskriterien den ausgewählten Fällen von Nebenschilddrüsenkarzinomen zugrunde gelegt:

1. Aus Nebenschilddrüsen Gewebe hervorgehende Tumore mit Metastasen in die regionären Lymphknoten oder Fernmetastasen,
2. Invasiv wachsende Nebenschilddrüsentumore mit oder ohne Rezidiv nach Tumorexstirpation.

2. Material

Seit 1940 liegt somit ein Kollektiv von 96 sicher malignen Nebenschilddrüsentumoren vor, bei denen es sich in 91 Fällen um hormonsezierende, in vier Fällen um hormoninaktive Karzinome handelt. Einmal sind keine Angaben über die Hormonsekretion zu eruieren. Die seit 1940 als Nebenschilddrüsenkarzinom veröffentlichten Fälle sind in Tabelle 22 im Anhang zusammengefaßt. In 117 Veröffentlichungen werden 168mal Fälle von Nebenschilddrüsenkarzinomen beschrieben. Es handelt sich dabei - da einige Fälle mehrfach publiziert wurden - jedoch nur um 149 verschiedene Patienten. Davon erfüllen 96 die aufgestellten Malignitätskriterien. 90 Kasuistiken konnten zur Ausarbeitung benutzt werden (von 87 hormonaktiven und 3 hormoninaktiven Fällen) 6 waren unzugänglich (von 4 hormonaktiven Karzinomen, einem hormoninaktiven Karzinom und einem mit ungeklärter Aktivität).

B. Hauptteil

I. Hormonaktive Nebenschilddrüsenkarzinome

1. Alters- und Geschlechtsverteilung

Bei der Untersuchung der Angaben über Alter und Geschlecht der erkrankten Patienten ergibt sich folgende Verteilung: Unter 86 Patienten waren 43 Männer und 43 Frauen. Dieses Karzinom ist also bei beiden Geschlechtern gleich häufig. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Murie (92) und Dubost (34), der 55% männliche Patienten findet, Während Holmes (64), der Fälle untersucht, die zwischen 1933 und 1966 auftraten, von 60% männlichen Erkrankten berichtet.

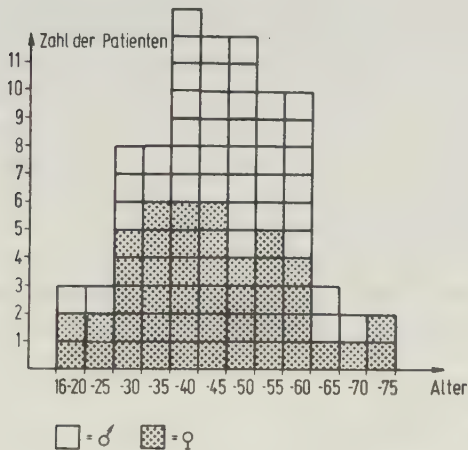


Abbildung 1:

Alters- und Geschlechtsverteilung von 86 Karzinompatienten. Zugrundegelegt sind Altersangaben bei Erstoperation bzw. Diagnosestellung.

Das durchschnittliche Alter, in dem die Krankheit in ein akutes Stadium tritt, durch das die Diagnose gestellt wird oder zumindest die operative Behandlung einsetzt, liegt um das 44. Lebensjahr. Die ältesten Patienten, bei denen die Diagnose Nebenschilddrüsenkarzinom gestellt wurde, waren zwei 72jährige Frauen (Beahrs 13 und Thiele 123); der jüngste Patient war ein 16jähriger Knabe (Black, 18).

2. Häufigkeit des Karzinoms bei Epithelkörperchenüberfunktion

Die Häufigkeit der hormonaktiven Nebenschilddrüsenkarzinome als Ursache eines primären Hyperparathyreoidismus zeigt Tabelle 1. Während die Adenome, von denen die meisten singulär sind, mit 84,4% den Hauptteil darstellen, und immerhin 10,6% durch Hyperplasie von Parathyreoidzellen verursacht werden, sind die Karzinome nur für den geringen Anteil von 2,23% verantwortlich. Das Massachusetts General Hospital fand 20 Karzinome (1930 - 73) unter 487 Fällen mit primärem Hyperparathyreoidismus (112). Die Wahrscheinlichkeit, daß eine hypersekretorische Störung der Nebenschilddrüsen von einem Karzinom hervorgerufen wird, ist somit gering.

3. Symptomatik

a) Krankheitsdauer:

Abb. 2 illustriert die Dauer der "spezifischen" Anamnese. Dabei sind die Angaben von 68 Patienten berücksichtigt worden. 65% der Patienten klagten länger als ein Jahr über anhaltende Beschwerden, 15% zeigen über 10 Jahre dauernde Symptome, nur 10% waren weniger als ein Vierteljahr krank.

Autor	Jahr	Fall zahl	K	A s m G	H	sonstige Diagnose
Black	1950	22	1		21	
Woolner	1952	140	2	115 5 121	12	5 m A endo- kriner Drü- sen
Glenn	1959	38	2		32	3 1 K oder A
Cope	1960	230	9	183 10 193	28	-
Hellström	1962	138	1	117 3 120	17	-
Riddick	1962	24	0	19 4 23	1	-
Adams	1963	57	2	49 3 52	3	-
Hodgkinson	1963	50	1	43 3 46	3	-
Wilson	1964	41	1	34 1 35	5	-
Golden	1965	6	1		4	- 1 A und H
Mayor	1965	61	0	56 2 58	3	-
Chigot	1966	75	0	72 1 73	2	-
Dubost	1969	51	2	43 4 47	2	-
Straus	1969	58	2	27 4 31	11	14 A und H
Haff	1971	74	1		34	31 8 Keine Diagnose
Krementz	1971	100	1	83 10 93	3	3 A und H
total		1135	26		983	124 32
in %		100	2,23		84,38	10,64 2,75

Tabelle 1: Häufigkeit des Nebenschilddrüsenkarzinoms als Ursache des primären Hyperparathyreoidismus in einem Kollektiv von 1135 Fällen.

K = Karzinom, A = Adenom, H = Hyperplasie, s = singulär, m = multipel, G = Gesamtzahl.

Die Autoren Cope, Riddick, Adams, Hodgkinson, Wilson, Mayor und Chigot sind zitiert bei Dubost (34).

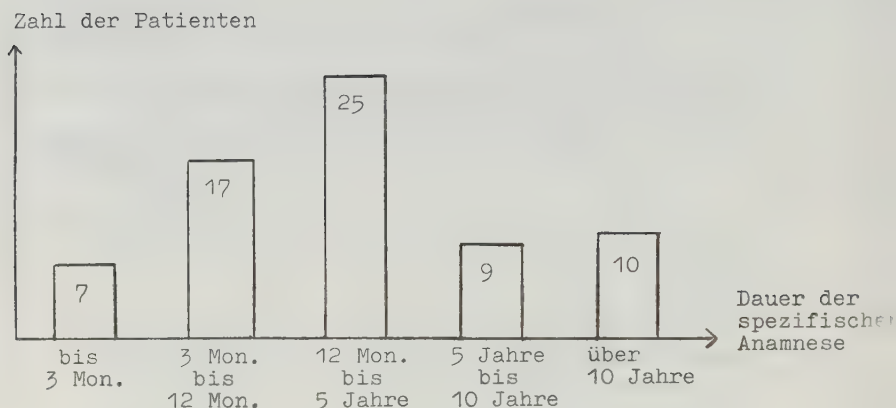


Abbildung 2: Dauer der "spezifischen" Anamnese.

Häufig liegt das erste Auftreten von Nieren- bzw. Uretersteinen lange zurück: 18 Jahre in den Fällen von Beahrs (13) und Norris (96 Fall 2), 15 Jahre bei Pielsticker (104) und Thiele (123). Kleinfeld (77) berichtete von 9 Jahren, und viermal wurden 6 Jahre angegeben. Als weiteres Beispiel für eine lange Anamnese sei der Fall von Young (131) genannt, bei dem diffuse Extremitäten- und Thoraxschmerzen 20 Jahre bestanden.

Auch lang andauernde Abdominalbeschwerden sind häufig. 20 Jahre litt der Patient von Kertsman (71) an Duodenalulcera, der von Cook (24) 35 Jahre an Dyspepsie. Selbst klassische Hyperparathyreoidismuserscheinungen in ihrer Gesamtheit zeigten sich bei einem Patienten (Cope, 25) seit 8 Jahren, im Fall von Murphy (93) seit 17 Jahren.

Kurzfristig einsetzende Symptome sind Schwäche, Spontanfrakturen, Gehunfähigkeit und allgemeiner Verfall, denen aber meist Beschwerden anderer Art vorausgingen. Abbildung 3 verdeutlicht die Dauer häufiger Beschwerden.

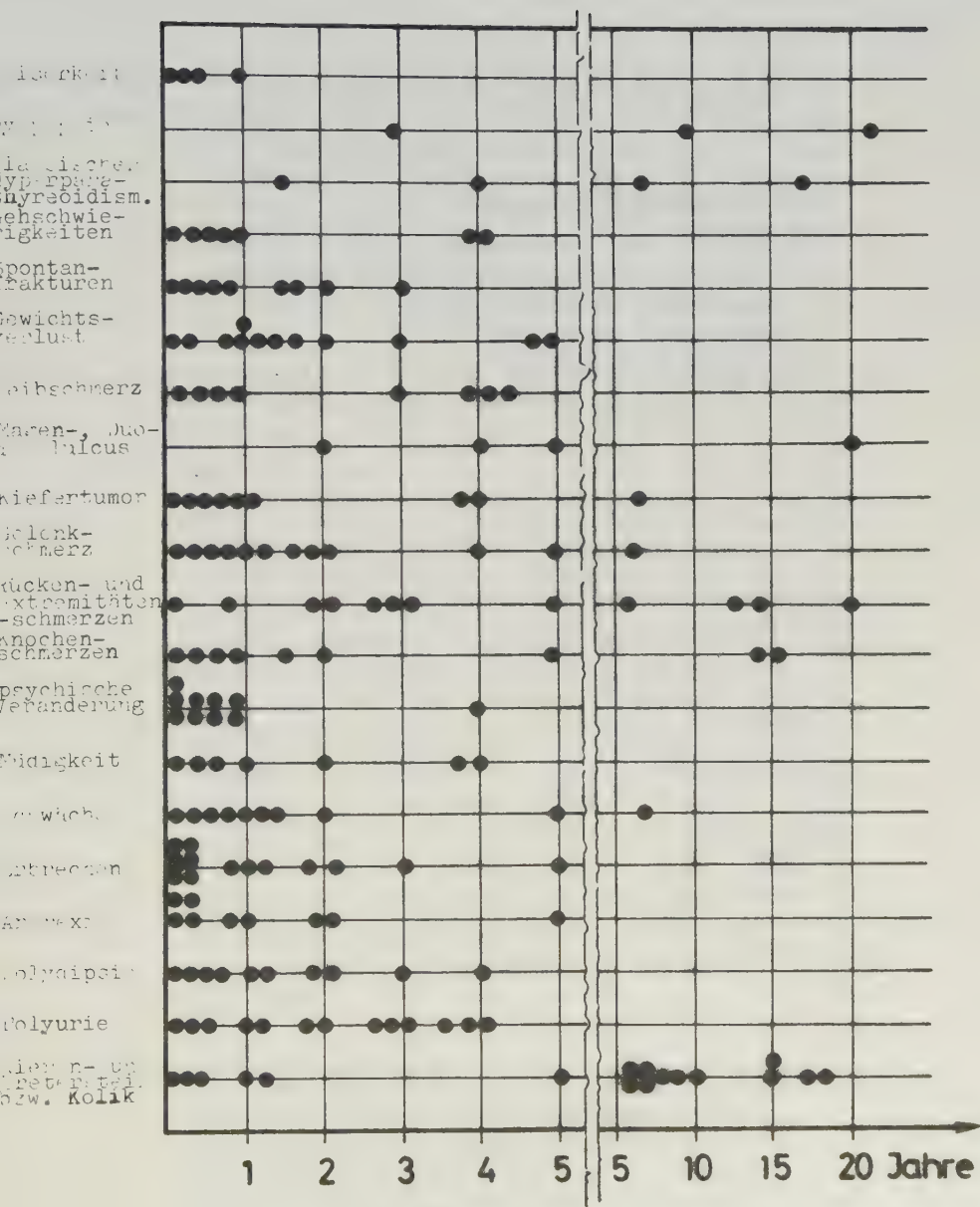


Abbildung 3: Auftreten von Beschwerden vor Diagnosestellung (Auswertung von 71 Anamnesen)

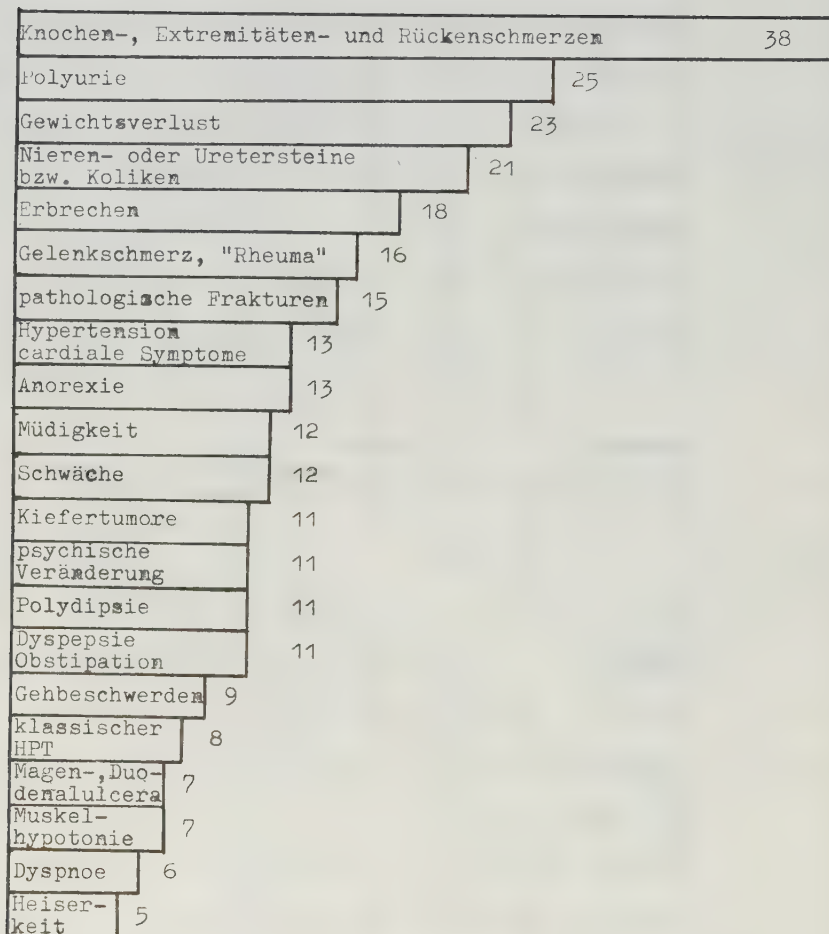


Abbildung 4: Beschwerden und ihre Häufigkeit
in 80 Anamnesen
(HPT = Hyperparathyreoidismus)

b) Subjektive Beschwerden

Von den subjektiven Beschwerden, die den Kranken zum Arzt führen überwiegen die sogenannten "Knochenschmerzen", sowie Schmerzen in Rücken und Extremitäten. Insgesamt klagen fast 50% der Patienten über derartige Beschwerden. Ein weiteres Kardinalsymptom ist die auffällige Poliurie, die in ca. 50% auftritt. Ähnlich häufig ist starker Gewichtsverlust. Bei 20% treten starke rheumatische Gelenkschmerzen auf. Wichtig ist die Steindiathese: Etwa ein Viertel der Kranken leidet an Nieren-, Blasen-, oder Uretersteinen. Häufig kommen Erbrechen, Übelkeit und andere Symptome vor, die primär ein gastro-intestinales Leiden vermuten lassen. Interessant ist ferner, daß ein Tumor im Kieferbereich (Epulis, Osteoclastom) in 14% einen frühen Krankheitshinweis gibt. Psychische und intellektuelle Veränderungen fallen ebenfalls auf. Bemerkenswert ist, daß bei drei Patientinnen eine parathyreotoxische Krise während der Schwangerschaft auftrat.

In Abbildung 4 sind die Hauptbeschwerden nach ihrer Häufigkeit geordnet zusammengefaßt. Der Aufstellung liegen 80 Anamnesen zugrunde.

c) Laborbefunde:

Die wichtigsten Laboruntersuchungen, die bei Verdacht auf Hyperparathyreoidismus durchgeführt werden, sind die Bestimmung von Ca^{++} -, Phosphat und alkalischer Phosphatase im Serum. Abbildung 5 zeigt die er-

mittelten Calcium-Konzentrationen, Abbildung 6 die des Phosphats. Wurden bei einem Patienten mehrere Angaben gemacht, ist in den Abbildungen der höchste Ca^{++} -Wert und der dazugehörige Phosphatwert berücksichtigt. Es zeigt sich, daß 93% der 81 Patienten einen über die Norm hohen Ca^{++} -Spiegel hatten. Bei 44 Patienten war der Wert von $16\text{mg\%}$, der als kritisch Intoxikationsgrenze gilt, überschritten.

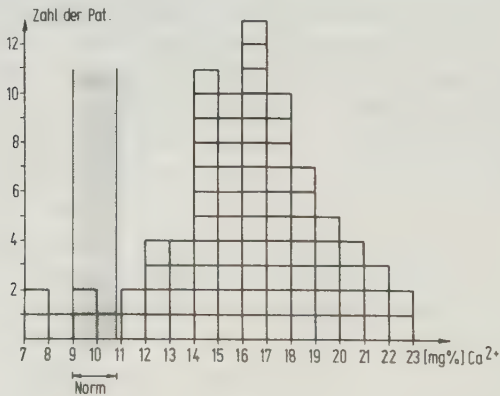


Abbildung 5: Serumcalciumspiegel von 81 Patienten.

Wie in Abbildung 6 dargestellt, liegen von 69 Angaben über die Höhe des Serumphosphats 28 (41%) unter der Norm, weitere 17 im unteren Normbereich.

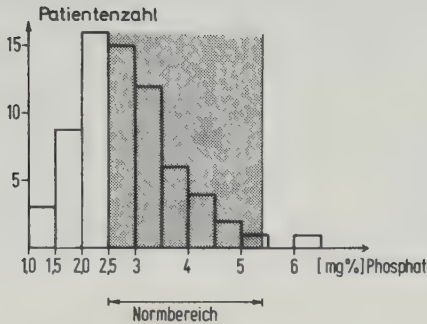


Abbildung 6: Serumphosphat von 69 Patienten.

Abbildung 7 zeigt die Werte der alkalischen Phosphatase im Serum. Von 37 Patienten liegen 30 (81%) über der Norm, 7 im Normbereich, bzw. darunter. Der höchste ermittelte Wert liegt bei 188 K.A. Einheiten (Norm: 20 K.A. Einheiten).

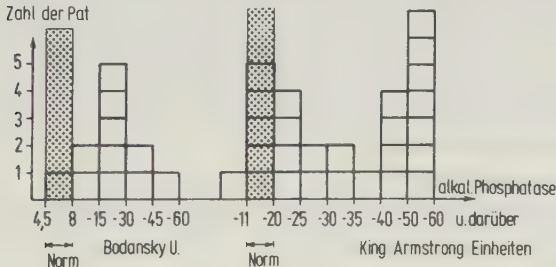


Abbildung 7: alkalische Phosphatase im Serum.

Die Höhe der im Urin gemessenen täglichen Calci-umausscheidung ist in Abbildung 8 wiedergegeben. 56% der Werte von 36 Patienten liegen oberhalb der Norm.

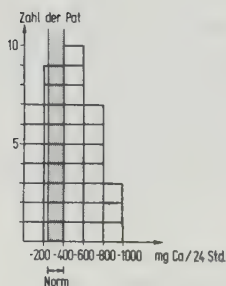


Abbildung 8: Höhe der Calciumausscheidung im 24-Std.-Urin

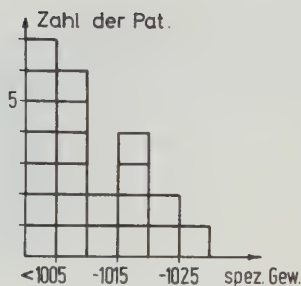


Abbildung 9: spezifisches Harngewicht

Zur Prüfung der Nierenfunktion wurden die Konzentrationsfähigkeit der Niere und die Harnstoffwerte im Blut bestimmt. Das spezifische Gewicht des Urins, läßt, wie Abbildung 9 zeigt, nie auf maximale Konzentrationen schließen. Von 16 Harnstoffwerten im Blut liegen drei im Normbereich (20-45 mg%), 13 zwischen 50 und 150 mg%. Harnstoff-Stickstoff-Bestimmung bei 15 Patienten ergab folgendes Ergebnis: Zehn normal, fünf erhöht.

d) Tumorlokalisation und palpatorische Befunde am Hals:

Die Lokalisation des Tumors wird 72 mal erwähnt. Es ergibt sich folgende Verteilung:

untere Pole: obere Pole = 34 : 12 $\approx$ 3 : 1

linke Pole : rechte Pole = 41 : 29 $\approx$ 1,4 : 1

Zweimal lag der Tumor nicht in der typischen Lage der Epithelkörperchen: einmal im Mediastinum, einmal am Hinterrand des Musculus Sternocleidomastoideus. 24 von 72 Karzinomen treten

links unten (33%) auf. Man erkennt also eine deutliche Bevorzugung der unteren beiden Drüsen, speziell der Linken. Die genaue Beschreibung der Lage der Karzinome zeigt Tabelle 2.

	Linker Schilddrüsenlappen	Rechter Schilddrüsenlappen	Atypische Lage
untere Pole	24	10	1 Media-stinum
obere Pole	6	6	1 laterales Hals-dreieck
keine Pol-angabe	11	13	
Gesamt-zahl	41	29	2

Tabelle 2: Lokalisation von 72 Nebenschilddrüsenkarzinomen.

Von 60 Karzinomen, über deren Tastbefund in der Literatur Angaben vorliegen, sind 51 zu tasten, während nur 9 bei der klinischen Untersuchung nicht palpiert werden können. Aus dem Gesamtkollektiv von 91 Karzinomen sind also mindestens 56% tastbar. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt Holmes (64), der von 30 Angaben bei 77% der Fälle positiven Tastbefund feststellt, in seinem Gesamtkollektiv von 46 Fällen also mindestens 50%. Dubost (34) berichtet von 60% tastbaren Karzinomen.

e) Röntgenbefunde:

Die Auswertung der Röntgenbefunde von 70 Patienten zeigt, daß eindeutige Knochenveränderungen in nahezu allen Fällen vorhanden sind (65=95%). 19 mal wird die klare Diagnose "Recklinghausen'sche Erkrankung" bzw. Osteodystrophia fibrosa cystica generalisata gestellt. Osteoporosis wird 20 mal, Decalcification 17 mal beschrieben. Cysten sind in 14 Fällen beobachtet. Häufig sind diese Läsionen am Schädel (14mal). Verlust der lamina dura ist 6 mal geschildert, Destruktion der distalen Phalangen 8 mal. 5 mal zeigt sich eine Wirbelsäulendeformation (davon einmal ideopathische Skoliose). Nephrocalcinosis ist 17 mal zu erkennen, Gefäßverkalkungen nur zweimal. In 7 Fällen gibt die Deviation oder Kompression von Ösophagus bzw. Trachea Hinweis auf einen raumfordernden Prozeß im Halsbereich. Die Röntgenbefunde sind identisch mit denen bei gutartigen Nebenschilddrüsenveränderungen.

4. Therapie

a) Operation:

Die Therapie der Wahl ist die operative Entfernung des Tumors. Die Operationsindikation wurde großzügig gestellt. In 91 gesicherten Karzinomfällen unterließ man nur dreimal den Versuch der operativen Behandlung (25 Fall 2, 53 Fall 5, 99), bzw. es liegen keine Angaben darüber vor. Bei 88 Operationen gelang es 7 mal nicht, Hyperparathyreoidismus zu bessern bzw. zu beseitigen (12, 18, 81, 91, 109, 71 Fall 2, 95).

Im letztgenannten Fall war eine radikale Operation nicht mehr möglich. Zwei Patienten (13, 26) wurden nicht weiter beobachtet. Bei einem Patient (123) wird über das Ergebnis der Operation keine Angabe gemacht. In 78 Fällen erreichte die Operation also eine - zumindest vorübergehende - Besserung des subjektiven Zustandes mit objektiver Bestätigung durch den gesenkten, bzw. normalisierten Calciumspiegel. In 2 Fällen (29 und 110) bewirkte die Excision einer Lungenmetastase Heilung, bzw. Besserung.

b) Bestrahlung:

Die klassische Radiotherapie und die Cobaltbestrahlung wurden von 20 Untersuchern eingesetzt. Nur dreimal erzielte man dadurch eine deutliche Besserung. Im ersten Fall (Black, 18) entschied man sich nach erfolgloser Operation zur Bestrahlung und erreichte eine Besserung für die Dauer von 9 Monaten. Der zweite Fall wird ebenfalls von Black beschrieben (17, Fall 21). Cope (25) erzielte durch Bestrahlung eine kli-

nische Besserung ohne Änderung der Tumorgröße für 2 Jahre. Viermal wurde nach erfolgreicher Operation nachbestrahlt. In allen anderen Fällen wurde keine entscheidende positive Wirkung deutlich (18 Fall 1, 46, 51, 15, 34, 77, 93, 95, 104, 126, 86, 43, 71). Irmer (66) berichtet, daß sich eine Metastase während einer Bestrahlungsserie (3000 R) zurückbildete, eine andere aber während einer weiteren Bestrahlung (6000 R) sich neu entwickelte. Die ungünstigen Ergebnisse der Strahlentherapie lassen sich durch den meist hohen Differenzierungsgrad der Tumorzellen erklären.

c) Cytostatika:

Der Vollständigkeit wegen sei erwähnt, daß Dubost (34) 1959 einen Versuch mit Cyclophosphamid (Endoxan) (in der Kombination mit Cortison) machte; er verzeichnete eine leichte Besserung des bereits kritischen Zustands seiner Patientin (34 Fall 1), die kurz darauf starb.

Sigurdsson (116) erzielte mit der einmaligen kombinierten Verabreichung von Cytostatika (1 g Cyclophosphamid + 750 mg Fluouracil + 0,5 mg Actinomycin D + 2 mg Vincristin + 200 mg Methotrexat + 2 mg Mithramycin) keinen besseren Erfolg als mit Mithramycin allein.

d) Symptomatische Therapie der Hypercalcämie:

Bei absoluter Operationsindikation oder erfolgloser Chirurgie beschränkte man sich auf die Therapie der Hypercalcämie.

In Tabelle 3 sind Therapeutika mit calciumdepressiver Wirkung, ihre Dosierungen und die wichtigsten Nebenwirkungen zusammengestellt.

Medikamente	calcium-depressive Wirkung	Nebenerscheinungen	Dosis
Phosphate i.v., 0,081 mol $\text{Na}_2\text{HCO}_4 +$ 0,019 mol H_2PO_4	schnell, stark anhaltend	1) Verstärkung einer bestehenden Nie- reninsuffizienz 2) metastatische Gefäßverkalkung	0,1 molar 6-8l/die
Sulfate i.v.	schnell kurz dauernd	1) Hypernatriämie 2) Hypokaliämie 3) Salz-wasser- überbelastung	Na_2SO_4 41/6 Std. 1,7%ig in Kochsalz Na_2HPO_4 isoton in aqua dest. 31g/9 Std.
Phosphate per os	langsam	Verdauungs- störungen	Na_2HPO_4 6-12g/die K_2HPO_4 17g/die
Phytate	langsam	1) Verdauungs- störungen 2) sideroprive Anä- mie bei Lang- zeittherapie	9g/die
Corticoide	langsam	Ulcus ventriculi ulcus duodeni, gastro- testinale Blutung, Perforation, Psy- chose, Diabetes mel- litus, Infekt	Prednisolon 50-100mg/die
EDTA	schnell, kurz	Nephrotoxicose	
forcierte Diurese		Hypovolämie Hypokaliämie Hyponatriämie Hypomagnesiämie	Infusion NaCl , Lösung- lose: 5-8l/die Furosemid: 100-1000mg/die
Dialyse		zu wenig wirksam	
Calzitinin		zu wenig wirksam	5-10mg i.v.
Ethramycin		1) thrombopenische Blutung 2) Leber-, Nierenschä- digung	0,25µg/kgKG

Tabelle 3: Therapie der Hypercalciämie zusammenge-
stellt nach Raith (197).

d) Mithramycin:

Am Übergang von der Kausaltherapie zur Behandlung des Hypercalcämiesyndroms steht ein Medikament aus der Reihe der cytotoxischen Antibiotika, das Mithramycin. Sein Wirkungsmechanismus ist noch ungeklärt (Perlia 103). Mit einem Zehntel der cytotoxischen Dosis (103) erreicht man einen calciumdepressiven Effekt, den Parsons (100) 1967 durch Blockade der peripheren Parathormonwirkung auf Darm und Knochen erklärte. Es soll dabei eine direkte Wirkung auftreten oder eine Vitamin-D-Resistenz der Patienten erreicht werden.

Da nur Singer (117) und Sigurdsson (116) Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom mit Mithramycin behandelten, sei auch auf die Ergebnisse von Parsons (100) und Perlia (103) hingewiesen, die mit diesem Medikament Hypercalcämie aufgrund anderer maligner Tumore, bzw. eines Epithelkörperchenadenoms (103) therapierten. Mit einer Dosis von 2,5 g/kg KG ließ sich der Calciumspiegel um maximal 9 mg% (Fall 8 von Perlia) senken. Bei Kurzzeitanwendung wurden keine Nebenwirkungen beobachtet, im Fall von Singer (117) mußte Mithramycin nach zweimonatiger Applikation (1 bis 2 mal Injektionen i.v. mit 2,5 mg/Woche) abgesetzt werden, da die Nierenfunktion sich excessiv verschlechterte. Harnstoff-Stickstoff und Creatinin stiegen im Serum trotz Therapie an. Der Patient verstarb nach zwei weiteren Monaten. Sigurdsson (116) erzielte mit 2 mg Mithramycin einen kurz anhaltenden Abfall des Serumcalciums. Ob mit höheren Mithramycindosen (die allerdings Nebenerscheinungen, wie starke Blutungen, mit sich bringen) ein eindeutiger cystostatischer Effekt erreicht wurde, bleibt unklar.

d) Calciumdepressiv wirkende Hormone:

Die calciumsenkende Wirkung von Corticoiden ist beim Hyperparathyreoidismus fraglich, trotzdem wurde der Versuch damit gemacht. Vier Autoren konnten allerdings beim Karzinom keinen Erfolg erzielen. Versuche mit anderen, den Calciumspiegel senkenden Hormonen sind ebenfalls nicht ermutigend. Pielsticker (104) und Lazar (81) erreichten mit der Gabe von Testosteron, bzw. Testosteron kombiniert mit Somatotropem Hormon keine entscheidende Besserung. Ellis (38), der Testosteron (25mg/die) und Progynon (10 000 Ratteneinheiten/die) über 48 Tage verabreichte, verursachte damit eine verstärkte Kalkablagerung in den Gefäßen, die möglicherweise eine der Todesursachen seines Patienten darstellte. Ein Versuch mit ACTH blieb ebenso erfolglos (Freddell, 43) wie die Gabe von Thyreoidextrakten (Black, 18 Fall 3). Bemerkenswert blieb ein therapeutischer Erfolg, den Pak (99) bei seinem Patienten mit metastasierendem Nebenschilddrüsenkarzinom erzielte. Das therapeutische Experiment mit Thyreocalcitonin soll deshalb kurz dargestellt werden:

Der Patient hatte in der Kontrollperiode einen Calciumspiegel von 13,9 bis 15,6 mg% im Serum und einen Phosphatspiegel von 4,6 bis 5,2 mg%. Er erhielt zunächst sieben Tage lang je 0,4 g Calcium und 1 g Phosphat, dann 18 Tage lang Thyreocalcitonin injiziert, bis er insgesamt 1568 MRC Einheiten TCT in Gelatinase bekommen hatte. Am 12.Tag, nach der Gabe von 833 MRC Einheiten, zeigte sich eine deutliche Senkung des Calciumspiegels. Nach Abschluß der Therapie fiel der Spiegel weiter auf Werte bis 8,8mg%. Die Calciumbilanz, die vorher -125 mg/die betragen hatte,

erreichte Werte von +20mg/die. Leider zeigte sich unter der Therapie eine Verschlechterung der Nierenfunktion; bei einer zweiten Behandlungsperiode zeigte sich jedoch, daß TCT selbst keine nephrotoxische Wirkung haben dürfte. Der calciumsenkende Effekt verhinderte hypercalcämische Blutwerte bis 53 Tage nach der Behandlung.

Ein zweiter Therapieabschnitt (16 Tage) war ebenfalls erfolgreich. Der Patient wurde bis drei Monate danach beobachtet und zeigte Calciumwerte von 7,2 bis 11,1 mg%.

Singer (117) versuchte durch Infusion von Lachscalcitonin den Calciumspiegel zu senken. Der Effekt war aber trotz längerer Verabreichung nur von kurzer Dauer.

Saunders(110) und Scandellari (111) konnten mit Schweinecalcitonin den Calciumspiegel nur bis 13mg% senken; der Ausgangswert war nach 24 Stunden wieder erreicht. Ebenfalls mit Schweinecalcitonin gelang es Murie (91), zur Operationsvorbereitung den Calciumspiegel von 15,5mg% auf 13,7 mg% zu senken. Hioco (63) erreichte mit Calcitonin einen Abfall von 15,4 auf 10,6 mg%. Sigurdsson (116) erzielte mit i.m. Injektionen von 3 x 0,5 mg/die synthetischem Humancalcitonin einen Abfall des Serumcalciums auf Normalwerte, die jedoch nicht länger als 48 Stunden aufrecht erhalten werden konnten, obwohl diese Medikation über sechs Tage und zusätzlich einmal eine Infusion mit 10 mg gegeben wurden.

Vom gleichen Autor wird jedoch eine erfolgreiche Therapie mit Stilboestrol-Diphosphat berichtet. Durch Applikation von 1 g i.v./die über vier Tage und anschließend 3 x 200 mg/die oral ließ

sich der Calciumspiegel während der nächsten zwei Monate von 8mEq/l auf 5,8mEq/l senken. Bei einer zweiten Behandlungsfolge von 1 g Stilboestrol i.v./die während sieben Monaten blieb das Serumcalcium stets unter 6mEq/l.

d) Sonstige Therapieversuche:

Auf die Beziehung zwischen Hypercalcämie und Schwangerschaft wurde in Abschnitt hingewiesen. Hier sei erwähnt, daß in Fall 2 von Dubost (34) nach einer aus therapeutischen Gründen durchgeführten Interruptio der Calciumspiegel von 17,5 mg% fiel und nach drei Wochen eine tetanische Krise mit Calciumwerten von 8,9 mg% im Serum und 37 mg im 24-Std.-Urin eintrat.

Der einmalige Versuch einer Hypophysectomie (Lazar 81) blieb ohne Erfolg.

Colchicin verhinderte einen Anstieg des Calciumspiegels nur für einige Tage (Hioco, 63).

5. Verlauf

a) Operationsergebnisse:

Einzelheiten über die Zahl der durchgeführten Operationen und ihre Erfolge sind dem Abschnitt "Therapie" zu entnehmen.

Nahezu jede erfolgreiche Operation löste eine hypocalcämische Tetanie aus. Andere postoperative Komplikationen traten selten auf, dreimal zeigten sich Kreislaufstörungen, je einmal akute rheumatische Beschwerden, Depressionen, Cephalaea, Entzündungen der Trachea und im Schilddrüsenbereich, Pneumothorax und Anurie. Die gefürchtetste Komplikation, eine akute Pankreatitis, trat fünfmal auf, konnte aber jeweils mit konservativen Methoden beherrscht werden. Zwei Patienten verstarben innerhalb weniger Tage nach der Operation, die die Hypercalcämie nicht beseitigt hatte.

b) Rezidivhäufigkeit:

Die postoperativen Erfolge werden stark geschmälert durch die enorme Rezidivhäufigkeit. Von 78 erfolgreich operierten Patienten bekamen 51 (=65%) ein Rezidiv. In drei weiteren Fällen traten Fernmetastasen ohne lokales Rezidiv auf. Dreimal ist in der Literatur keine Angabe über den Zeitpunkt der ersten Rezidivzeichen gemacht. Beachtenswert ist, daß 15 Rezidive innerhalb des ersten Jahres erschienen. 24 Patienten blieben rezidiv- und metastasenfrei: Nur elf Patienten (=12% der erfolgreich Operierten) hatten jedoch sicher eine 5-Jahresheilung. Die Abbildungen 10 und 11 zeigen die Dauer der Rezidivfreiheit in 23 Fällen und das Auftreten des Rezidivs nach der Erstoperation in 48 Fällen.

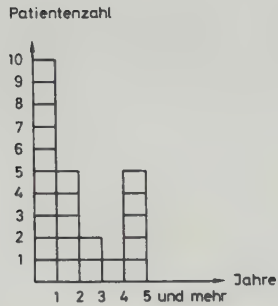


Abbildung 10: Beobachtungszeitraum der Patienten, die als rezidivfrei bezeichnet wurden.

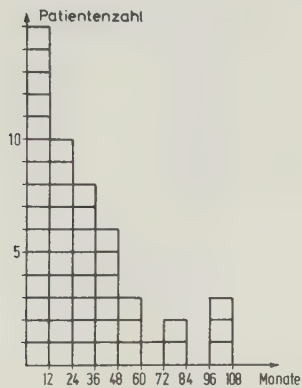


Abbildung 11: Zeitpunkt des Auftretens von Rezidiven nach Erstoperation.

c) Metastasierung:

Für den klinischen Verlauf von entscheidender Bedeutung ist die Metastasierungsneigung des Karzi-

noms. Nur 37 von 91 Patienten blieben von Metastasen frei (= 40%). Insgesamt zeigten 60% der Kranken Metastasen, bei 5 Patienten traten sie noch nach mehr als 10 Jahren nach der Erstoperation auf. 13 mal wurden die Metastasen zur Zeit des ersten Eingriffs erkannt. Zehnmal handelte es sich dabei um Lymphknotenbefall. Insgesamt 22 mal erschien der Sekundärbefall von Organen innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung, bzw. nach Operation. Abbildung 12 zeigt das zeitliche Auftreten der Metastasen, bzw. ihren Nachweis bei 51 Patienten.

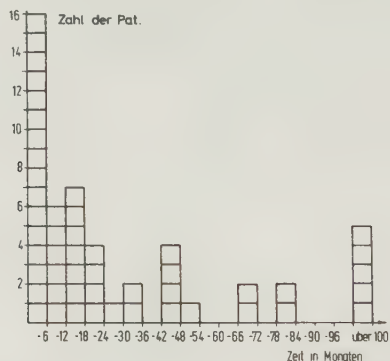


Abbildung 12: Nachweis von Metastasen nach Erstoperation.

Wie Abbildung 13 zeigt, überwiegen bei den von Metastasen befallenen Organen die cervicalen Lymphknoten (bei 26% der gesamten Patienten), unmittelbar gefolgt von der Lunge (bei 25% aller Patienten). Andere Organe werden seltener betroffen. Skelettbefall ist relativ ungewöhnlich

(ca. 7% aller Patienten). Dubost (34) findet bei 15% der Fälle viscerale Metastasen, Schantz (112) bei 30% Metastasen, Holmes (64) bei insgesamt 52% Metastasen, bei 28% Lungenbefall, bei 32% Lymphknotenbefall. Die Diskrepanz dieser Zahlen dürfte auf den unterschiedlichen Malignitätskriterien beruhen. Das Karzinom metastasiert lympho- und hämatogen (Holmes, 64). Die Metastasen sind in der Regel klein und nicht tastbar (Dubost, 34). Abbildung 13 zeigt die Häufigkeit der befallenen Organe.

Zahl der
Patienten

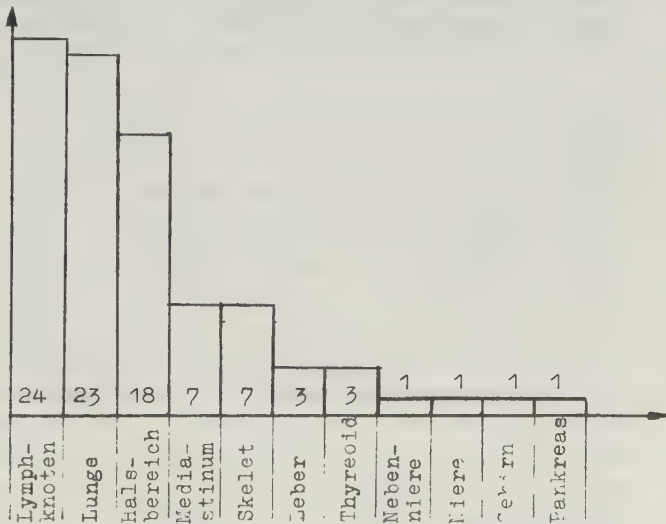


Abbildung 13: Lokalisation von Metastasen und ihre Häufigkeit bei 51 Patienten.

d) Überlebenszeiten nach Diagnosestellung:

Eine sichere Aussage über die Überlebenszeiten zu machen, ist nicht möglich, da nur 46 Patienten bis zu ihrem Tod beobachtet wurden und nur von weiteren 34 Patienten mitgeteilt ist, wie lange sie verfolgt wurden. Abbildung 14 gibt diese Daten wieder.

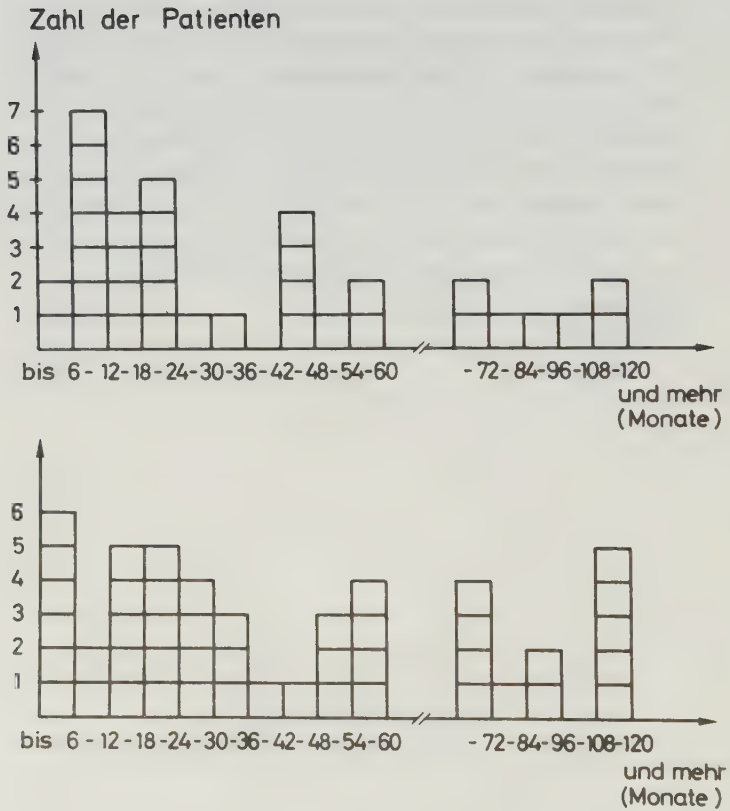


Abbildung 14: a) Zahl der Patienten, die über den angegebenen Zeitraum beobachtet wurden

b) Zahl der Patienten, die innerhalb des angegebenen Zeitraums nach der Operation verstarben.

c. Autopsie- und Biopsiebefunde

a) Befunde an den restlichen Epithelkörperchen:

Da verschiedene Autoren die Vermutung äußern, daß sich Nebenschilddrüsenkarzinome sowohl aus normalen Drüsen entwickeln wie auch als Entartung von adenomatösem oder hyperplasiertem Gewebe vorkommen, gilt den Befunden an den nicht maligne veränderten Epithelkörperchen eines Karzinomträgers besonderes Interesse. Von 32 ausgewerteten Nekropsien enthalten die meisten nur allgemeine Aussagen, wie "Zustand nach Parathyreoidektomie", da sehr oft bei den vorausgegangenen Operationen versucht wurde, alles Nebenschilddrüsen Gewebe zu entfernen. In 9 Fällen liegen jedoch detaillierte Beschreibungen der restlichen Drüsen vor. In 7 Operationspräparaten werden sie ebenfalls berücksichtigt. Tabelle 4 gibt diese Befunde zusammengefaßt wieder.

b) Veränderungen an den übrigen endokrinen Drüsen:

Von besonderer Bedeutung ist die Frage, inwieweit Epithelkörperchenkarzinome an dem "multipel endocrine adenoma syndrom" beteiligt sind. Im Folgenden werden daher die autopsisch erfaßten Veränderungen der endokrinen Drüsen beschrieben.

Nebenniere:

Die häufigsten Veränderungen an endokrinen Drüsen werden in den 32 Obduktionen in der Nebenniere gefunden. Tabelle 5 zeigt die einzelnen Veränderungen.

Zahl der identifi- zierten Epithel- körperchen	veränderte Drüsen		normale Drüsen	Art der Unter- suchung
	benigne	maligne		
1	1 Adenom (histo- logisch wie Lymphknoten)			Autop- sie
1	1 Adenom			
2			2	
3	3 atrophierte Drüsen			
2	1 adenomatös oder hyperpla- siert		1	
4	4 hyperplasiert			
2			2	
1		1?		
1			1	
4		1	3	Unter- suchung des Opera- tions- präpa- rats
3		1	2	
4	2 hyperplasiert	1	1	
4		1	3	
?	2 atrophiert	1		
3		1	2	
?	2 hyperplasiert	1		

Tabelle 4: Befunde an den Epithelkörperchen von
Karzinomträgern bei 9 Autopsien und
7 Operationspräparaten.

Pankreas:

Ebenfalls relativ häufig verändert ist das Pankreas. Oft ist allerdings nicht zu erkennen, ob die Veränderungen den endocrinen oder den exocrinen Apparat betreffen. Deshalb werden an dieser Stelle beide zusammen abgehandelt. Tabelle 6 zeigt die Befunde am Pankreas.

Veränderungen der Nebenniere		Lit.
NNR	NN allgemein	
	leichte Veränderungen	15
	Myelolipomata	81
Adenom und Hyperplasie		90
	knotige Adenome	126
Adenom		128, 38
	Adenom	53
Hyperplasie		5, 86
	Atrophie	78

Tabelle 5: Veränderungen an der Nebenniere bei 10 Patienten.

Veränderungen des Pankreas		
Art der Veränderung	Ursache und besonderer Befund	Lit.
Verhärtung	interstitielle Fibrose	
	purulentes Exsudat	60
	Cysten, Fibrose,	38
	Atrophie	
	leichte Sklerose	15
	Pankreatitis	11, F. 9 25, F. 1 60
Adenom	Inselzelladenom	81
Hyperplasie	Inselzellhyperplasie	108

Tabelle 6: Veränderungen am Pankreas bei 8 Patienten.

Keimdrüsen:

Veränderungen an den Hoden sind nur von zwei Autoren beschrieben. Einmal handelt es sich um eine Hodenatrophie (Lazar, 81), das andere Mal um Atrophie der tubuli seminiferi mit Proliferation der Leydigzellen (Meyer, 90).

Wesentliche Nebenfunde an den weiblichen Keimdrüsen waren nicht zu eruieren.

Hypophyse:

Die Hypophyse ist ebenfalls meist von Sekundärveränderungen frei. Kramer (78) findet sie vergrößert mit Nekrosen im Vorderlappen. Meyer (90) erwähnt "viele basophile Zellen" und Hack (60) "basophile Infiltration". Alle anderen Autoren machen keine Angaben oder stellen keinen pathologischen Befund fest.

Schilddrüse:

Eine Beurteilung der Schilddrüse war in den allermeisten Fällen nicht möglich wegen postoperativer Veränderungen in ihrem Bereich. Daher werden hier anstelle der Autopsien allgemeine Untersuchungsbefunde berücksichtigt. Viermal wurde eine Schilddrüsenvergrößerung festgestellt (41, 83, 129, 108), einmal eine Grundumsatzerhöhung (43). Zweimal ergab die Anamnese eine Thyreoidektomie (93, 128). In ersterem Fall bestand 17 Jahre vor Diagnose des Nebenschilddrüsenkarzinoms bereits eine Hyperthyreose, weshalb bereits mehrere Operationen eines als Hürthle-Zell-Tumor bezeichneten Neoplasmas durchgeführt wurden. Wahrscheinlich hatte es sich dabei schon um Neubildungen der Epithelkörperchen gehandelt. Ein Hinweis auf ein gleichzeitig bestehendes medulläres Schilddrüsenkarzinom, wie es beim Adenom des Epithelkörperchens beobachtet wird, ergab sich in keiner der Autopsien.

Im Fall von Beans (13) wurden dagegen multiple Schilddrüsenadenome gefunden.

c) Veränderungen an den übrigen Organen:

☛ Renale Veränderungen:

Von den Befunden an den übrigen Organen sind renale Beteiligungen besonders gravierend. Die folgende Tabelle 7 berücksichtigt gleichzeitig Harnblasen- und Ureterveränderungen.

Veränderungen an Nieren, Harnblase und Ureteren	spezielle Befunde	Zahl der Fälle aus 32 Autopsien
unmittelbare Folgen des hohen Serum-Calciumspiegels	Nephrocalcinosis Markverkalkung Urolithiasis	15 2 7
Entzündungen	chronische Pyelonephritis interstitielle Nephritis lymphozytäre Infiltration Cystitis	8 3 3 2
Hinweise auf allgemeine Nierenschäden	Sklerose peritubulär interstitielle Fibrose hyalinisierte Glomerula	2 1 4
Veränderungen der Nierenrinde	narbige, höckerige Oberfläche Rindenatrophie Leiomyom unter der Kapsel Adenom Cysten	2 2 1 1 1
Kapselveränderungen	Hypertrophie perinephritischer Abszeß	2 1

Tabelle 7: Veränderungen an Niere, Blase und Ureteren.

Zwar wies man bei 18 von 75 Patienten bereits zur Zeit der ersten Tumormanifestation Urolithiasis und röntgenologischen bei 15 von 67 Nephrocalcinosis nach, doch spiegeln gerade die Nierenveränderungen die Verschlimmerung der Grundkrankheit wieder, denn in den Nekropsien aller Karzinomträger finden sich Nierenaffektionen.

β) Knochenveränderungen:

Im Vordergrund der post-mortem- Untersuchungen stehen die Knochenveränderungen. In 52 Autopsien und 5 Biopsien liegen histologische Knochenbeurteilungen vor. Die wesentlichen Befunde sind in Tabelle 8 zusammengefaßt.

Knochenveränderungen	
Befunde	Zahl der Fälle (von 37)
Extrem dünne Trabekel	5
starke Osteoklastenaktivität	12
Knochenmark durch Fibrose und Bindegewebe ersetzt	12
Knochencysten	14
Osteoporose	8
keine Osteoklasten- oder Klastenaktivität	1
Diagnose: osteitis fibrosa (cystica)	18

Tabelle 8: Knochenveränderungen bei 37 histologischen Untersuchungen.

Zwar wurde die Diagnose Osteodystrophia fibrosa cystica generalisata nur in der Hälfte der Fälle ausgesprochen, doch wurden die typischen Veränderungen in annähernd 100% gefunden.

7) Veränderungen am Kreislaufsystem:

Am Kreislaufsystem werden häufig pathologische Befunde erhoben. Die Veränderungen sind in Tabelle 10 zusammengestellt.

Veränderungen am Kreislaufsystem	Zahl der Fälle aus 32 Autopsien
Kalkablagerung in mittleren und kleinen Gefäßen	7
an Herzklappen, Aorta und Vorhöfen	7
Herzmuskelhypertrophie	6
Thrombosen	7
Coronarsklerose, Atheromatose, Myocardfibrose	7
Endocarditis mycotische	1
hämorrhagische	1
bakterielle	1
Epicardatrophie	1

Tabelle 9: Veränderungen am Kreislaufsystem
bei 32 Autopsien.

8) Lungenveränderungen:

Von den Veränderungen an den Lungen ist die Lungen-
calcinose charakteristisch für die Nebenschilddrüsen-
überfunktion. Tabelle 10 zeigt die Häufigkeit der
einzelnen Lungenbefunde in der Autopsie.

Lungenveränderung	Zahl der Fälle aus 32 Autopsien
Pulmonalcalcinose	10
(Broncho-) Pneumonie	5
Lungenödem	5
Lungenfibrose	3

Tabelle 10: Wesentliche Veränderungen an der
Lunge bei 32 Autopsien.

d) Unmittelbare Todesursachen:

Welche Veränderungen sind es nun, die schließlich den Tod der Karzinomkranken verursachen?

Die Aufschlüsselung von 41 Todesursachen ergibt folgende Einteilung (Tabelle 11).

unmittelbare Todesursache		Gesamtzahl der Todesfälle
alleinige Ursache	in Kombination mit	
Nierenversagen (Urämie)		5
Nierenversagen	Kachexie	1
Nierenversagen	Bronchopneumonie	2
Bronchopneumonie		2
Bronchopneumonie	Pankreasnekrose	1
Lungenembolie		1
Pleuraerguß		2
Pankreatitis		2
Infektion (Sepsis)	Kachexie	2
Kachexie		4
persistierende Hypercalcämie		4
"	Azotemie	1
Metastasenfolgen		2
Ruptur eines Aortenaneurysmas		1
akuter Herztod		10
primäres Lungenkarzinom		1
		41

Tabelle 11: Todesursachen von 41 Patienten.

Der akute Herztod macht 25%, das Nierenversagen 20% der Todesursachen aus. Nur 5 der 41 Patienten verstarben in der hypercalcämischen Krise.

7. Diskussion

a) Differentialdiagnose

α) Abgrenzung gegen extraparathyreoidale

Hypercalcämien:

Tabelle 12 gibt eine Übersicht der wichtigsten Ursachen einer nicht parathyreoidal bedingten Hypercalcämie wieder:

1. Laborfehler
2. Malignome:
 - a) mit Knochenmetastasierung: Mamma-, Bronchus-, Uterus-, Prostata-, Schilddrüsenkarzinome, Hypernephrom, Plasmozytom, andere Karzinome, Leukämien mit rascher Knochendestruktion.
 - b) ohne Knochenbefall: ("Pseudohyperparathyreoidismus"): Bronchus-Plattenepithelkarzinome, Nieren- und Nierenbeckenkarzinome, selten Adenokarzinome des Pankreas, des Colon, der Gallenwege, des weiblichen Genitale.
3. Vitamin-D-Intoxikation
4. Boecksche Sarkoidose mit oder ohne Skelettbefall
5. Idiopathische Hypercalcämie des Kleinkindes (Vit.-D-Überempfindlichkeit? Hyperparathyreoidismus?)
6. Milch-Alkali-Syndrom BURNETT
7. Akute Inaktivitätsosteoporose
8. Immobilisation bei M. PAGET
9. Hyperthyreose
10. Hypothyreose
11. Nebennierenrindeninsuffizienz
12. Akromegalie
13. HAMMAN-RICH-Syndrom
14. Neurofibromatose

Tabelle 12: Ursachen einer Hypercalcämie nach Haas (59)

Typ	Art der Überfunktion	Ursache	Blutchemie				path. anat. Befunde der Nebenschilddrüsen	Primärsitz der Erkrankung	Entwicklungsmöglichkeiten
			Ca	P	alk. Phosph.	Rest-N			
primär	autonom	idiopathisch	↑	↓ ↔	↑ ↔	↔	Adenom Karzinom diffuse Hyperplasie	Parathyroidea	
sekundär	regulativ	glomeruläre Nierensuffizienz Ca-Malabsorption, D-Hypovitaminose	↓ ↓ ↔	↑ ↓ ↔	↑ ↔ ↑ ↔	↑ ↔	diffuse Hyperplasie	Niere Magen-Darm-Trakt (Nahrung)	
tertiär	autonom	sekundärer Typ renal intestinal	↑ ↔ ↑ ↔	↑ ↔ ↓ ↔	↑ ↔ ↑ ↔	↑ ↔	Adenom diffuse Hyperplasie	Niere Magen-Darm-Trakt (Nahrung) + Parathyroidea	
quartär	regulativ	Nierensuffizienz nach primärem Hyperparathyroidismus	↔	↑ ↔	↑	↑	diffuse Hyperplasie	Parathyroidea Niere	
quintär	autonom		↑	↑	↑	↑	erneutes Adenom diffuse Hyperplasie	Parathyroidea ↓ Niere ↓ Parathyroidea	

Tabelle 13:

Die fünf Formen des Hyperparathyreoidismus.
(nach Kühlenkordt und Lonzano-Tonkin, zitiert bei V. Bay, 12)

Größere Schwierigkeiten bereitet die differentialdiagnostische Abgrenzung des Nebenschilddrüsenkarzinoms gegen andere parathyreoidale Prozesse.

Die fünf Formen des Hyperparathyreoidismus, die sich aufgrund der Anamnese, der blutchemischen Befunde und der pathologisch-anatomischen Untersuchungen der Nebenschilddrüsen abgrenzen lassen, zeigt Tabelle 13 (nach Lonzano-Tonkin, zitiert bei V. Bay, 12).

Für diese Ausführungen sind nur die autonomen Formen von Interesse.

β) Abgrenzung gegen das Epithelkörperchenadenom:

Alters- und Geschlechtsverteilung:

Das mittlere Erkrankungsalter liegt beim Adenom wie beim Karzinom um das 45. Lebensjahr, wobei am Adenom Männer um annähernd ein Jahrzehnt früher als Frauen erkranken, beim Karzinom jedoch Frauen um etwa vier Jahre eher als Männer.

Ist das Verhältnis der Geschlechter beim Karzinom 1 : 1, so ergibt sich beim Adenom eine deutliche Bevorzugung der Frauen: ♀ : ♂ = 3 : 1 (Black, 17).

Palpation:

Während weniger als 5% der Adenome zu tasten sind, ist das Karzinom in 50 - 80% der Fälle palpabel.

Lokalisation:

Nach Golden (54) ist das Verhältnis bei der Tumorlokalisierung bei Adenomen oben : unten = 1 : 2-3. Die hier ausgewerteten Karzinome zeigen die Verteilung oben : unten = 1 : 3. Eine Seitenbevorzugung ergibt sich beim Adenom nicht, beim Karzinom ist sie links : rechts = 1,4 : 1.

Symptome:

Es bestehen folgende quantitative Unterschiede in der Symptomatologie zwischen Adenom und Karzinom: Beim Karzinom treten in 73 - 93% (Holmes, 62; Black, 17 und 18; Geisbe, 46; eigene Untersuchung) Skelett- und in 25 - 60% Nierenbeteiligungen im Gegensatz zu 28,5 - 75% Skelett- und 54 - 80% Nierenbeteiligungen beim Adenom auf. Die Koinzidenz von Adenom und Ulcera beziffert sich auf 9% (Black, 17). Bei Karzinom und Ulcera errechnen sich 6,8%. Es besteht also kein signifikanter Unterschied.

Einen wertvolleren Hinweis gibt der laryngoskopische Befund einer Stimmbandlähmung. Sie ist beim Adenom unbekannt, beim Karzinom in 15% (Holmes, 64) und bei den hier betrachteten 91 Fällen initial dreimal beschrieben. Weitere 5 Patienten klagten über Heiserkeit, der ebenfalls ein in den N. laryngeus recurrens invasierendes Tumorwachstum zugrunde gelegen haben dürfte.

Laborwerte:

Von den Laborwerten ist nur der Calciumspiegel von, wenn auch beschränkter, differentialdiagnostischer Hilfe. Er liegt beim Adenom niedriger (durchschnittlich 12,6 - 14,07 laut Woolner (128) mit einem Maximum bei 20 mg%) gegenüber durchschnittlich 16,1 mg% und einem Maximum von 22,3 mg% beim Karzinom. Beim Rezidiv kamen teilweise noch höhere Werte vor.

Histologie:

Umstritten sind, wie in der Einführung dargelegt, histologische Differenzierungen. Die Tabellen 14 bis 16 zeigen die von den Autoren Anderson (7), Golden (54), Black (17), Krementz (79) und Woolner (128) angegebenen typischen mikroskopischen Befunde beim Adenom und stellen ihnen die Ergebnisse der Auswertung von den Karzinomfällen gegenüber, über die genaue histologische Aussagen vorliegen.

Lokales Tumorwachstum:

Die Kapsel des Karzinoms ist derb, fibrös und oft mit der Umgebung verwachsen oder durchbrochen. Nur in vier von 91 Fällen wurde betont, daß sie leicht von den umgebenden Strukturen zu trennen war. Das Adenom läßt sich dagegen nahezu immer (außer nach vorausgegangenen Operationen oder Entzündungen) einfach auslösen und infiltriert nicht. Jedoch infiltrierten von den 67 in der Literatur als invasiv bezeichneten Karzinome nur 38 bei der Erstoperation. Bei 26 Patienten stellte man das invasive Wachstum erst bei der Rezidivoperation oder in der Autopsie fest. In drei Fällen konnte nicht eruiert werden, wann die Infiltration auftrat. Vom Überwuchern auf nicht parathyreoidales Gewebe sind am häufigsten die Gefäße,

dann die Schilddrüse und das Bindegewebe betroffen.

	Karzinome	Fälle	Adenome
Farbe	grauweiß		gelb- bis rot- braun, dunkler als normales Parathyreoid- Gewebe
Gewicht oder Größe	1,5 x 1,0 x 0,5 cm bis 15,5 x 18,0 cm		0,1 - 50 g (Lit.54)
Kapsel	Nicht adhärent:	4	nicht adhärent fibröse Adhäsionen nur bei exzessiver Degeneration und Calcification
	Nicht durchbrochen, aber adhärent:	7	
	durchbrochen:	38	
	bei Erstoperation	26	
	bei Rezidiv	3	
	Zeitpunkt unklar		
	keine Angabe	13	
Form des Tumors	oft multinodulär (Lit.54) gehöckert (Lit.123), sonst keine Angaben in der Literatur		gleichmäßig, leicht lobuliert, meist oval

Tabelle 14: Makroskopisch feststellbare Unterschiede zwischen Karzinom und Adenom unter besonderer Berücksichtigung der Kapselbeschaffenheit.

Tumorstruktur:

Bezüglich der Tumorstruktur können keine eindeutigen Unterschiede festgestellt werden. 14 mal wird vom Autor betont, daß das interzelluläre Bindegewebe Trabekel bildet, neun Untersucher sprechen von kräftigen Bindegewebssepten, einer von Kollagensträngen, zehn von dichtem fibrösem Stroma. Nur einmal wird zartes Bindegewebe, wie es beim Adenom die Regel ist, erwähnt. In ca. 30 % liegt also kompaktes, fibröses

Material vor, das von Cope, Nardi und Castleman (25) als "verdächtig" und besseres Malignitätskriterium als das Aussehen der Zellen bezeichnet wird. Nekrosen und Kalkablagerungen werden zehn- bzw. siebenmal beobachtet. Tabelle 15 zeigt einen Vergleich der Tumorstruktur von Karzinomen und Adenomen.

	Karzinome 63 Fälle	Zahl der Angaben	Adenome
Anordnung der Parenchym- zellen	Palisaden um Gefäße Trabekel Lobuli Blätter Stränge Nester Alveoli Follikel	4 18 13 8 5 4 2 1	variabel; Acini, Follikel und Blätter variieren innerhalb eines Tumors.
Stroma	starke Septen dichtes, fibröses Bindegewebe zartes Bindegewebe	9 15 1	zart, in 40% der Fälle unregel- mäßig.
Gefäß- anordnung	dicht; Gefäße oft dilatiert		bei 50% unregel- mäßig.

Tabelle 15: Vergleich der Tumorstruktur von Karzinomen und Adenomen.

Zell- und Kernbesonderheiten:

Zellatypien sind beim Adenom in 10 - 20% der Fälle beschrieben. Beim Karzinom werden die Zellen 18mal als bizarr, pleomorph, atypisch und unregelmäßig bezeichnet. Da die Nomenklatur uneinheitlich ist, bleibt die Feststellung, daß Karzinomzellen fast

doppelt so oft von der Norm abweichen wie Adenomenzellen, kritisch zu betrachten.

	Karzinome 65 Fälle	Zahl der Anga- ben	Adenome
Zell- art	Hauptzellen wasserhelle Zellen Zylinderzellen	18 6 3	42,6% Hauptzelladenome 21,7% Transitional- Water-Clear-Cell- Adenome 7% koxiphile und wasserhelle Adenome 28,7% bis 70% kein einheitlicher Zelltyp
Zell- beson- der- heit	Formvariation Atypien sehr große Zellen Zellgrenzen: gut definiert schlecht definiert gut differenzierte Zellen	15 3 5 4 1 7	12,2% starke Zell- irregularitäten
Kerne	hyperchromatisch groß pleomorph und unterschiedlich regelmäßig atypisch auffällige Nucleoli	12 12 14 9 4 8	10% ++++Variation Riesenzellkerne zeigen stärkere Hyperchromasie als bei Karzinomen.
Mito- sen	viele wenige keine	16 13 10	selten
Cyto- plasma	granulär vakuolär unterschiedliches Färbeverhalten	9 5	Granula häufiger als bei Karzinomen Überreichlich rauhes endoplasmatisches Retikulum

Tabelle 16: Vergleich zwischen den Zellen von Karzinomen und Adenomen.

Unter dem Begriff der "uniformen Hauptzellen" lassen sich die relativ meisten Karzinomzellen einordnen. Es kristallisiert sich jedoch keine deutliche Bevorzugung einer Zellart heraus. Kernunregelmäßigkeiten, -Pleomorphismus und Atypien treten beim Karzinom etwas häufiger auf als beim Adenom. Hyperchromasie wird in 20% der Karzinomhistologien erwähnt. Das Färbeverhalten des Cytoplasma variiert von eosinophil bis amphophil.

Tumorthromben in Gefäßen werden auch in Adenomen gelegentlich gefunden, beim Karzinom jedoch häufiger beobachtet (15 von 65 Histologien).

Eine klare Differentialdiagnose läßt sich mit Hilfe der Histologie also nicht stellen. Zu diesem Ergebnis kommt auch Faccini (40), der Adenome und Karzinome elektronenmikroskopisch untersucht. Weitere elektronenmikroskopische Untersuchungen von Karzinomen sind von Altenähr (5) und Thiele (123) veröffentlicht.

Metastasen:

Meist wird erst beim Nachweis von Metastasen die Diagnose gestellt. Dieser eindeutige Karzinombeweis konnte bei 91 gesicherten Karzinomen nur dreizehnmal zur Zeit des ersten Eingriffs, 38 mal erst bei Rezidivierung der Hypercalcämie oder in der Autopsie erbracht werden. Dreimal blieb unklar, wann die Metastasen auftraten.

Rezidive:

Rezidive treten bei Adenomen nur auf, falls Teile von ihm bei der Erstoperation zurückgelassen wurden.

b) Prognose:

Die Prognose des Epithelkörperchenkarzinoms ist nur dann günstig, wenn der Tumor bei der Erstoperation radikal entfernt werden konnte. In 49 Fällen, die einer Rezidivoperation unterzogen wurden, erreichte man 20 mal sofort keinen Erfolg. Mehrere andere Patienten wurden bis zu 6 weiteren Eingriffen unterzogen. Die Abbildung 15 gibt den Prozentsatz der Patienten wieder, die sicher in den angegebenen Zeitabschnitten überlebten. Ausgegangen ist dabei von anfänglich 80 Patienten. Wie aus der relativ hohen Zahl nicht weiter beobachteten Patienten (Abbildung 14) hervorgeht, fällt die Kurve in Abbildung 15 möglicherweise flacher ab.

Patienten (%)

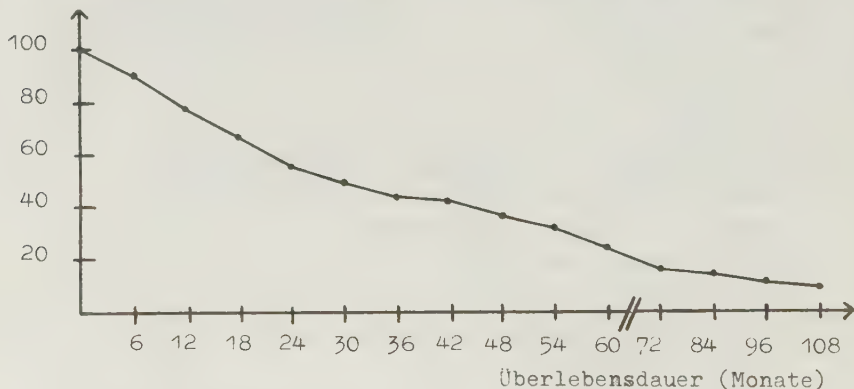


Abbildung 15: gesicherte Überlebenszeit der Karzinompatienten in % bezogen auf den Zeitraum nach der Erstoperation.

Die Fünfjahres - Überlebensdauer erreichten somit mindestens 24% der Patienten. Murie (92) ermittelt 20%, Schantz (112) und Holmes (52) ca. 30%.

BII. Hormoninaktive Nebenschilddrüsenkarzinome

Seit 1940 sind nur vier Fälle von hormonell inaktiven Nebenschilddrüsenkarzinomen veröffentlicht worden. Es bleibt unklar, ob diese Gruppe der Karzinome tatsächlich so selten ist oder sie nur auf Grund der in der Einführung dargelegten Schwierigkeiten selten diagnostiziert wird.

Die folgende Tabelle 17 zeigt Alter und Geschlecht der vier Patienten sowie den Malignitätsnachweis ihrer Tumore.

Autor und Jahr der Veröffentlichung	Alter und Geschlecht der Patienten		Malignitätsnachweis Art des Tumorzustand	Metastasen	Rezidiv
Mendiola (89) 1942	32	♀	infiltrativ	-	-
Bissi (16) 1954	50	♂	adhärent	+	entfällt
Sieracki (115) 1960	43	♀	massiv infiltrativ	-	-
Kertsman (71) 1965	64	♀	infiltrativ	-	+

Tabelle 17: Veröffentlichungen über Patienten mit hormoninaktiven Nebenschilddrüsentumoren, die die Malignitätskriterien erfüllen.

Beschwerden der Patienten, Anamnesedauer, Befunde bei der Tumorpalpation sowie bei der Röntgenuntersuchung des Skeletts sind in Tabelle 18 wiedergegeben.

Anamnese Beschwerden	Dauer	Lokalisation und Tastbefund des Tumors	Röntgen- befunde	Lite- ratur
?	?	links palpabel	keine Zeichen eines HPT	(89)
Schmerz in unteren Ex- tremitäten beim Gehen	12 Mon.	rechts oben palpa- bel	Aufhel- lung im os sac- rum	(16)
Zunehmende Schwellung und Schmerz in oberer Cervicalre- gion; Dysphagie	4- Mon.	links palpa- unten bel	keine Zeichen eines HPT	(115)
periodisch allgemeine Schmerzen	kurz	links palpa- oben bel und rechts	keine Zeichen eines HPT	(71)
Nebenschil- drüsenade- nomopera- tion	vor 33 und 34 Jah- ren			

(HPT = Hyperparathyreoidismus)

Tabelle 18: Symptomatologie der Patienten mit Ne-
benschilddrüsenkarzinomen.

Als Besonderheit in der Anamnese fällt auf, daß die Patientin von Kertsman (71) bereits 34 und 33 Jahre vor Auftreten des Nebenschilddrüsenkarzinoms wegen eines Epithelkörperchenadenoms operiert worden war. In der Zwischenzeit war sie völlig beschwerdefrei.

Bei der klinischen Untersuchung der Patientin von Sieracki (115) ergab die Laryngoskopie ein gelähmtes, möglicherweise fixiertes Stimmband; der Grundumsatz war um 14% erniedrigt.

Ca ⁺⁺ Phosphat (mg%)	alkalische Phosphatase	Literatur
9,1 3,0	3,6 Einheiten	115
10,5 3,2	4,2 Einheiten	71

Bei zwei Patienten wurde der Spiegel des Calciums, des Phosphats und der alkalischen Phosphatase im Serum bestimmt.

Tabelle 19: Parameter der Nebenschilddrüsenfunktion von zwei Patienten.

Bei allen vier Patienten wurde operativ bzw. biotisch ein Tumor entfernt. Tabelle 20 zeigt die makroskopischen und histologischen Tumorbeurteilungen.

Tumorgröße (cm)	Tumoroberfläche	Histologie				Lit.
		Zellen	Kerne	Mitosen	Tumoraufbau	
Ø 5	keine Kapsel, Muskel und Gefäße infiltriert	"maligne"		?	epitheliale Zellsäulen und -Nester durch Bindegewebe getrennt	89
5 x 4	massive Infiltration		Größenvariationen, bizarr und pleomorph, auffällige Nucleoli	+	fibröses Bindegewebe, unterschiedliche Zell-anordnung	115
erbsgroß	glatt, umkapselt	Atypien, Polimorphie	voluminös, chromatinreich	?	Zellreichtum wenig Bindegewebe	16
4 x 3 und 2 x 3	Kapsel durchbrochen	poligonal		++	feste Konsistenz	71

Tabelle 20: Makroskopische und histologische Beurteilung der Nebenschilddrüsentumore von vier Patienten.

Metastasen wurden nur bei dem Patienten von Bissi (16) durch eine Biopsie am os sacrum nachgewiesen. Der Sekundärtumor zeigte eine dem Primärtumor sehr ähnliche Struktur. Sieracki (115) berichtet, daß eine Röntgenaufnahme drei Jahre nach der Operation eine Verbreiterung des Herzschattens zeigte, die einen Pericarderguß aufgrund von Tumordinvasion ins Pericard in Erwägung ziehen ließ.

Den weiteren postoperativen Verlauf zeigt Tabelle 21.

Dauer der postoperativen Beobachtung überlebt Tod		Rezidiv	Metastasen	operativer Erfolg	Literatur
3 Monate		-	-	+	89
	3 Mon.	entfällt	sofort bei Diagnosestellung im os sacrum	-	16
36 Mon.		entfällt da keine Radikaloperation; kein Rezidiv der Symptome	+	+	115
3 Wochen		-	kein Nachweis	?	71

Tabelle 21: Postoperativer Verlauf bei vier Patienten.

Nur im Fall von Sieracki (115) ist ein länger andauernder postoperativer Erfolg gesichert. Der Patient von Bissi (16) verstarb an "cachexia neoplastica".

C. Zusammenfassung

Von 149 Fällen, die seit 1940 als "Nebenschilddrüsenkarzinom" veröffentlicht wurden, erfüllten 96 Fälle folgende Malignitätskriterien:

- 1) Aus Nebenschilddrüsengewebe hervorgehende Tumore mit Metastasen in die regionären Lymphknoten oder Fernmetastasen,
- 2) Invasiv wachsende Nebenschilddrüsentumore mit oder ohne Rezidiv nach Tumorexstirpation.

91 Karzinome sezernierten Parathormon und verursachten typische Zeichen eines primären Hyperparathyreoidismus. 4 Karzinome zeigten keine Hormonproduktion; bei einem Patienten wurde keine Angabe über Hormonaktivität gemacht (Nardi, 94).

Hormonaktive Karzinome:

Alters- und Geschlechtsverteilung:

Das Nebenschilddrüsenkarzinom befiel beide Geschlechter gleich häufig. Es erkrankten alle Altersklassen von Erwachsenen (16 bis 72 Jahre) mit deutlicher Bevorzugung des mittleren Lebensalters. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag um das 44. Lebensjahr.

Häufigkeit:

In einem Kollektiv von 1165 Fällen von primärem Hyperparathyreoidismus war das Nebenschilddrüsenkarzinom in nur 2,23 % die Ursache der Erkrankung.

Lokalisation des Tumors:

Das in mindestens der Hälfte der Fälle tastbare Karzinom befiel bevorzugt die unteren Epithelkörperchen; etwa ein Drittel der Karzinome traten links unten auf.

Vorgeschichte des Patienten:

In der Anamnese wurden von 65 % der Patienten länger als ein Jahr anhaltende Beschwerden geschildert. Dabei standen Komplikationen durch Urolithiasis bei einem Viertel der Patienten und diffuse (Knochen-) Schmerzen bei etwa 50 % der Kranken im Vordergrund. Exzessive Schwäche, Spontanfrakturen und Erbrechen zählten zu kurzfristig einsetzenden Symptomen. Als Hauptsymptom fiel die Polyurie auf, die etwa 30 % der Kranken angaben.

Laborbefunde:

Am deutlichsten verändert war der Serumcalciumspiegel: Er lag in 93 % über der Norm, in 54 % über der kritischen Intoxikationsgrenze.

Der Phosphatspiegel lag bei etwa der Hälfte der Patienten unter der Norm oder im unteren Normbereich. Die Werte der alkalischen Phosphatase waren in den meisten Fällen stark erhöht.

Labortests, die auf die Nierenfunktion schließen lassen, zeigten bei diesen Karzinompatienten in hohem Prozentsatz pathologische Werte.

Röntgenbefunde:

Die Röntgenbefunde zeigten Veränderungen entsprechend einem primären Hyperparathyreoidismus. Röntgenologisch nachweisbare Knochenschäden hatten 95 % der Patienten, 24 % eine Nephrocalcinosis.

Therapie:

Die Therapie der Wahl war die operative Tumor-entfernung.

Die Bestrahlung hatte keinen entscheidenden Einfluß auf das Tumorstadium.

Die Behandlung mit den Calciumspiegel senkenden Medikamenten wirkte beim hormonaktiven Nebenschilddrüsenkarzinom in der Regel nur kurzzeitig. Vorübergehende Besserungen wurden bei Behandlung mit Thyreocalcitonin, Mithramycin und - sieben Monate andauernd - mit Stilboestrol-Diphosphat beschrieben.

Verlauf:

Operationsergebnisse:

Von 88 Operationen erzielten 88 % einen -zumindest vorübergehenden- Erfolg.

Rezidivhäufigkeit:

65 % der erfolgreich operierten Patienten bekamen ein Rezidiv, 20 % innerhalb des ersten Jahres; nur 11 Patienten (14 %) erreichten eine 5-Jahres-Heilung.

Metastasierung:

Von 91 Patienten bekamen 60 % Metastasen, jeweils etwa 25 % hatten Lymphknoten- und Lungenmetastasen. 43 % der Metastasen traten bei der Erstoperation oder im folgenden Jahr auf, 20 % nach mehr als fünf Jahren.

Biopsie- und Autopsiebefunde:

Von 16 Autoren wurden die nicht karzinomatös veränderten Epithelkörperchen eines Karzinomträgers untersucht. Sechsmal lagen pathologische Befunde vor. Veränderungen an anderen endokrinen Drüsen wurden von Pankreas und Nebennieren berichtet.

Nierenaaffektionen fanden sich in allen Autopsien wieder.

Pathologische Befunde wurden am Skeletsystem (Osteitis fibrosa cystica), an den Kreislauforganen und den Lungen (vor allem intravasale bzw. pulmonale Calcinosis) erhoben.

Bei den unmittelbaren Todesursachen von 41 Patienten stand der akute Herztod in 10 Fällen an der Spitze der Häufigkeitsskala.

Differentialdiagnose:

Die Unterscheidung zwischen Karzinom und Adenom der Nebenschilddrüsen gelingt sicher meist nur durch den klinischen Verlauf.

Beim Adenom bestand eine andere Geschlechtsverteilung (♂:♀ = 1:3) als beim Karzinom (1:1). Während der gutartige Tumor in weniger als 5 % der Fälle zu tasten war, konnte das Karzinom bei über der Hälfte der Patienten palpiert werden.

Als einziger eindeutiger Unterschied in der Symptomatik galt der Befund einer Stimmbandlähmung beim Karzinom.

Das lokale Tumorstadium des Karzinoms unterschied sich durch seine Neigung zur Infiltration bei insgesamt 74 % der Patienten (-jedoch nur bei 42 % zur Zeit der Erstoperation-) vom Adenom, dessen Kapsel leicht von der Umgebung zu trennen ist. Eindeutige zytologische Unterschiede konnten nicht herausgearbeitet werden.

Prognose:

Die Prognose war nur dann günstig, wenn das Karzinom bei der Erstoperation radikal entfernt werden konnte. Die gesicherte 5-Jahresüberlebensrate lag bei 24 %.

Hormoninaktive Karzinome:

Fälle von nicht parathormonsezernierenden Nebenschilddrüsenkarzinomen, die die aufgestellten Malignitätskriterien erfüllten, wurden nur viermal veröffentlicht. Ob diese Zahl den tatsächlichen Erkrankungen entspricht, bleibt unklar, da der Ursprungsort dieser Tumore histologisch nicht eindeutig festgelegt werden konnte.

D. Zusammenstellung der in der Literatur nach 1940
veröffentlichten Fälle von Nebenschilddrüsenkarzi-
nomen (Tabelle 22)

Wurde ein Fall von mehreren Autoren beschrieben, so sind die entsprechenden Literaturstellen in Klammern angegeben.

H = Hormonaktivität, M = Metastasen, I = Infiltratives Wachstum, R = Rezidiv, K = Karzinom erfüllt die aufgestellten Malignitätskriterien, e = entfällt.

Autor	Jahr	Fall-	n	M	I	R	K	Literatur
		zahl						
1. Gentile	1941	1	+	+	+	+	+	47
2. Mendiola	1942	1	-	-	+	+	+	89
3. Gutman	1943	1	+	-	+	+	+	58
4. Meyer	1943	1	+	+	+	+	+	90 (=96 Fall 1)
5. Alexander	1944	11	+	-	-	-	-	4
6. Kilgore	1947	1	+	+	+	+	+	74 (=96 F.2=19=33)
7. Ober	1947	1	+	-	+	+	+	97 (=96 Fall 3)
8. Young	1947	1	+	-	+	+	+	131
9. Goyer	1947	1	+	?	?	?	?	55
10. Ducuing	1947	1	?	?	?	?	?	35
11. Mandl	1947	1	?	?	?	?	?	82
12. Massachusetts Hos.	1948	1	+	+	-	+	+	85 (=25F.3=11F.3)
13. Fretheim	1948	1	+	-	+	-	+	44
14. Norris	1948	3	+	+	+	+	+	95 F.1 (=90)
			+	+	+	+	+	96 F.2 (74=19=33)
			+	-	+	+	+	96 F.3 = 97
15. Dorval	1948	1	+	+	+	+	+	33 (=96F.2=74=19)
16. de Gennes	1949	1	+	-	+	+	+	30
17. Wesselow	1949	1	+	-	+	+	+	32
18. Black D.K.	1950	1	+	+	+	+	+	17 Fall 21
19. Bertrand-Mon.	1950	1	+	+	+	+	+	13
20. King	1950	1	+	+	-	+	+	70

Autor	Jahr Fall- H M I R K Literatur				
	zahl				
21. Hack	1950	1	+	-	+ + + 60
22. Maruelle	1950	1	+	-	+ - + 84
23. Anderson	1951	1	+	-	+ - + 6
24. Black, Haynes	1951	1	+	+	+ + + + 19 (=33=96F.2=74)
25. O'Donovan	1951	1	+	-	+ + + 98
26. Mass. Gen. Hos.	1951	1	+	+	? e + 86 (=11F.2=25F.2)
27. Ellis	1951	1	+	+	- + + 36 (=50 Fall 3)
28. Berlin	1952	1	+	?	- + ? 14 (=106 Fall 2)
29. Woolner	1952	1	+	-	+ ? + 128
30. Mass. Gen. Hos.	1953	1	+	+	- + + 87 (=11F.1=25F.1)
31. Crile	1953	1	?	-	- ? ? 28
32. Nardi	1953	1	?	-	+ ? + 94
33. Cope	1953	4	+	+	- + + 25 F.1 (=11F.1=87)
			+	+	? e + 25 F.2 (=11F.2=86)
			+	+	- + + 25 F.3 (=11F.3=85)
			+	-	- - - 25 F.4 (=11 Fall4)
34. v. Albertini	1953	1	+	+	+ + + + 3
35. Wray	1953	1	+	-	+ + + 129
36. Bissi	1954	1	-	+	- ? + 16
37. Black B.K.	1954	3	+	+	+ + + + 18 Fall 1
			+	+	+ + + + 16 Fall 2
			+	-	+ + + 18 Fall 3
38. Crawford	1956	1	+	-	+ ? + 27
39. Copello	1957	1	+	?	+ ? + 26
40. Fredell	1957	1	+	-	+ ? + 43
41. Kimberlay	1957	1	?	?	? ? ? 75
42. Weismann	1957	1	+	+	- + + 126
43. Jordan	1958	1	+	-	+ - + 67
44. Cook	1958	1	+	+	- + + 24
45. Tange	1958	1	+	+	- - + 120
46. Wright	1958	1	+	-	+ - + 130

Autor	Jahr	Fall-	H	M	I	R	K	Literatur
		zahl						
47. Guichard	1959	1	+	-	?	e	?	57
48. Glenn	1959	1	+	+	-	+	+	50 Fall 3=38
49. Summers	1959	1	+	-	+	+	+	119
50. Murphy	1959	1	+	+	+	+	+	93
51. Kleinfeld	1959	2	+	-	+	+	+	77 Fall 1
			+	+	+	-	+	77 Fall 2
52. Tebo	1959	1	?	?	?	?	?	121
53. Sieracki	1960	1	-	-	+	-	+	115
54. Rapoport	1960	1	+	+	-	+	+	108
55. Barnes	1961	10	+	+	-	+	+	11 F.1(=25F.1=87)
			+	+	?	e	+	11 F.2(=25F.2=86)
			+	+	-	+	+	11 F.3(=25F.3=85)
			+	-	-	-	-	11 F.4(=25 F. 4)
			+	+	?	+	+	11 Fall 5
			+	-	?	-	?	11 Fall 6
			+	-	?	e	?	11 Fall 7
			+	-	?	-	?	11 Fall 8
			+	+	?	?	+	11 Fall 9
			+	?	?	+	?	11 Fall 10
56. Pollack	1961	2	+	+	?	+	+	106F.1(=56)
			+	?	-	+	?	106F.2(=14)
57. Justin-Besanc.	1961	2	+	-	-	e	-	68
58. Ehrlich	1961	1	+	+	-	+	+	36
59. Anhelescu	1961	1	+	-	-	-	-	8
60. Lazar	1961	1	+	+	?	e	+	81 (=118 F. 1)
61. Blixenkrona	1961	1	+	+	+	+	+	21
62. Caley	1962	1	+	+	+	+	+	25
63. Gold	1962	1	?	?	?	?	?	52
64. Imbriglia	1962	1	+	?	?	?	?	65
65. Khachadurian	1962	1	?	?	?	?	?	73
66. Hellström	1962	1	+	+	+	+	+	62
67. Tenenbaum	1962	1	+	?	-	?	?	122
68. Albeaux-Fernet	1962	1	+	-	?	+	?	2

Autor	Jahr	Fall-	H M I R K	Literatur
		zahl		
69. Beahrs	1963	1	+ - + ? +	13
70. Mass.Gen.Hosp.	1963	1	+ + + e ?	88 *)
71. Perelman	1964	1	+ + + - +	102
72. Florer	1964	1	+ + + + +	42
73. Geisbe	1964	1	+ + - + +	46
74. Aubertin	1965	1	? ? ? ? ?	9
75. Kertsman	1965	3	+ + ? e +	71 Fall 1
			+ + + e +	71 Fall 2
			- - + - +	71 Fall 3
76. Goepfert	1965	1	+ + + + +	51
77. Golden	1965	1	+ - + e +	53
78. Tiwisinia	1965	1	+ - ? + ?	124
79. Welti	1966	1	+ - + + +	127
80. Grayzel	1967	1	+ + - + +	56 (=106 F.1)
81. Mansour	1967	1	+ - + - +	83
82. Newton	1968	1	+ ? + e +	95
83. Pak	1968	1	+ + ? ? +	99 (=132)
84. Scandellari	1968	1	+ + + + +	111
85. Kelly	1969	1	+ - + + +	70
86. Zissman	1969	1	+ + ? ? +	132 (=99)
87. Dubost	1969	2	+ + + + +	34 Fall 1
			+ + + - +	34 Fall 2
88. Scharf	1969	1	+ - + - +	113
89. Saunders	1969	1	+ + ? - +	110
90. Evens	1969	1	+ + ? - +	39
91. Straus	1969	2	+ + ? e +	118 F.1(=81)
			+ + + e +	118 F.2
92. Bay	1969	1	+ + ? e +	12 (=5 F.1?)

*) Herkunft des Karzinoms von der Nebenschilddrüse ist nicht eindeutig nachgewiesen.

Autor	Jahr	Fall-	H M I R K	Literatur
		zahl		
93. Pluot	1969	1	- ? ? ? ?	105
94. Ghosh	1970	1	+ - ? ? ?	48
95. Sherif	1970	1	+ + + + +	114
96. Barbanchnik	1970	1	+ - + + +	10
97. Singer	1970	1	+ + ? + +	117
98. Kramer	1970	1	+ - + - +	78 (=69 F.4)
99. Faccini	1970	4	+ ? ? ? ?	40
100. Farah	1970	1	+ + + + +	41
101. Ellis	1970	1	+ + + + +	27
102. DeMeo	1971	1	? ? ? ? ?	31
103. Pielsticker	1971	1	+ + + + +	104
104. Krementz	1971	1	+ - ? + ?	80
105. Rossi	1971	1	+ + + e +	109
106. Murie	1972	2	+ ? + e +	91 Fall 1
			+ + ? - +	91 Fall 2
107. Gale	1972	1	+ - + - +	42
108. Hioco	1972	1	+ + + + +	23
109. Kertsman	1972	9	? ? ? ? ?	72
110. Gittler	1972	1	+ + + + +	49
111. Valdina	1973	1	+ ? ? ? ?	125
112. Irmer	1973	1	+ + ? ? +	66
113. Sigurdsson	1973	1	+ - + ? +	116
114. Davies	1973	1	+ + + + +	29
115. Altenähr	1973	3	+ + + e +	5 F.1 (=12?)
			+ + + + +	5 F.2
			+ + + + +	5 F.3
116. Thiele	1973	1	+ ? + ? +	123
117. Kay	1973	5	+ - + - +	39 Fall 1
			+ - + - +	39 Fall 2
			+ - + - +	39 Fall 3
			+ - + - +	39 Fall 4 (=78)
			+ - + - +	39 Fall 5

E. Literatur

1. Albeaux-Fernet, M.:
Le cancer des parathyroides.
Gen. méd. France 72 (1965), 1093
zitiiert nach Dubost (34)
2. Albeaux-Fernet, M., M. Gauthier-Villars, P. Bugard
und S. Tchekoff:
Cancer des parathyroides à évolution lente.
Ann Endocr. (Paris) 23 /3 (1962), 349
3. v. Albertini, A., F. Koller und H. Gaiser:
Functioning parathyroid tumor with liver metastasis.
Acta Endocr. (Kbh.) 12 (1953), 289
4. Alexander, H.:
Amer. J. Surg. 65 (1944), 157
zitiiert nach Bissi (12) und Black (17)
5. Altenähr, E. und W. Saeger:
Light and electron microscopy of parathyroid
carcinoma; report of three cases.
Virchows Arch. Abt. A. path. Anat. 360(1973), 107
6. Anderson, T.C. und C.A. McWhorter:
Amer. J. Clin. Path. 21 (1951), 952
zitiiert nach Geisbe (46)
7. Anderson, W.A.D.:
Pathology of the parathyroid glands.
Pathology 2 (1971), 1455
The C.V. Mosby Company Saint Louis
8. Anhelescu, E., G. Oprau, D. Beloju, N. Sinionescu,
A. Oproju, D. Stoienescu und A. Damiyau:
Hormonsezernierendes Adenocarcinom der Neben-
schilddrüse (russ.).
Khirurgiya (Mosk.) 37 (1961), 84
9. Aubertin, E., J. Aubertin und M. Aparicio:
Carcinome hyperparathyroidien avec ostéose grande.
Rev. méd. Toulouse 1 /9 (1965), 721
zitiiert nach Dubost (34)
10. Barbanchik, A.G., A.S. Zinojew, A.T. Michalewa
und G.A. Chitzow:
Nebenschilddrüsenkarzinom (russ.).
Vop. Onkol. 16 (1970), 93
11. Barnes, B. und O. Cope:
Carcinoma of the parathyroid glands; report of
10 cases with endocrine function.
J. Amer. med. Ass. 11 (1961), 142

12. Bay, V.:
Der autonome und regulative Hyperparathyreoidismus.
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart (1969)
13. Beahrs, O., S.P. Angelos und L.B. Woolner:
Carcinoma of the parathyroid gland:
report of a case.
Surg. Clin. N. Amer. 43/4 (1963), 1123
14. Berlin, D.:
(1952) zitiert nach Pollack (106)
15. Bertrand-Fontaine, T. und P. Moulonguet:
Ostéose parathyroïdienne par adénom maligne.
Sém. Hôp. Paris 26 (1950), 55
16. Bissi, A. und M. Gaetani:
Il Paratiroidoma Maligno.
Tumori 40 (1954), 609
17. Black, B.K. und L.V. Ackermann:
Tumors of the parathyroid; a review of 23 cases.
Cancer (Philad.) 3 (1950), 415
18. Black, B.K.:
Carcinoma of the parathyroid.
Ann. Surg. 139 (1954), 355
19. Black, B.M. und A.L. Haynes:
Hyperfunctioning carcinoma with local recurrence
and metastasis. Subsequent report of a case.
Proc. Mayo Clin. 26 (1951), 309
20. Black, W. und J.R. Utley:
Differentialdiagnosis of parathyroid adenoma
and chief cell hyperplasia.
J. Clin. Path. 49/ 6 (1968), 761
21. Blixenkrone-Møller, N.:
Carcinoma of the parathyroid.
Acta chir. scand. Suppl. 283 (1961), 282
22. Burk jr., L.B. und A. Arbor:
Recurrent parathyroid adenoma.
Surgery 21 (1947), 95
23. Caley, J.P., E.E. Jones und D.H. Colins:
Fatal recurrence of parathyroid carcinoma
after seven years.
J. Clin. Path. 15 (1962), 438
24. Cook, P.B.:
Hyperparathyroidism due to parathyroid carcinoma.
J. Bone Jt. Surg. 40 B (1958), 546

25. Cope, O., G.L. Nardi und B. Castleman:
Carcinoma of the parathyroid glands.
Ann. Surg. 138 (1953), 661
26. Copello, A.J., N. Bloise de Napolitano und R.T. Balestra:
Cacinoma Paratiroidea.
Pren. med. argent. XLIV (1957), 554
27. Crawford, J.M. und J. Stefanell:
Three unusual cases of hyperparathyroidism.
Brit. J. Surg. 44 (1956), 197
28. Crile, B.:
Ann. Surg. 138 (1953), 670
zitiert nach Geisbe (46)
29. Davies, D.R., C.E. Dent und D.R. Ives:
Sucessful removal of single metastasis in recurrent
parathyroid carcinoma.
Brit. med. J. 1 (1973), 397
30. DeGennes:
Sem. Hôp. Paris 25 (1949), 1393
zitiert nach Black (18)
31. DeMeo, M.J., N.M. Shapiro und K.W. Pomykalski:
Carcinoma of the parathyroids.
Calif. Med. 114 (1971), 52
zitiert nach Index Medicus 12 /9 (1971)
32. DeWesselow, O.L.V. und H.E. DeWardener:
Carcinoma of the parathyroid glands.
Lancet 1 (1949), 820
33. Dorgeloh, J.:
Calif. Med. 69 (1948), 138
zitiert nach Cope (25)
34. Dubost, C., H. Bricaire und J. Thoquet:
Les adénocarcinomes parathyroïdiens sécrétants.
Ann. Chir. 23 (1969), 1081
35. Ducuing:
zitiert bei Cope (25)
36. Ehrlich, A., J. McDonald und A. Zitani jr.:
Carcinoma of the parathyroid with hyperpara-
thyroidism and metastases.
J. Amer. med. Ass. 176 (1961), 135
37. Ellis, H.A., M. Floyd und F.K. Herbert:
Recurrent hyperparathyroidism due to parathyroid
carcinoma.
J. Clin. Path. 24 (1971), 596

38. Ellis, J.T. und D.P. Barr:
Metastazing carcinoma of the parathyroid gland
with osteitis fibrosa cystica and extensive
calcinosis.
Amer. J. Pathol. 27 (1951), 383
39. Evens, R.G., W. Ashburn und F.C. Bartter:
Strontium scanning of a brown tumor in a
patient with parathyroid carcinoma.
Brit. J. Radiol. 42 (1969), 224
40. Faccini, J.M.:
The ultrastructure of parathyroid glands removed
from patients with primary hyperparathyroidism :
a report of 40 cases, including four carcinomata.
J. Pathol. 102 /4 (1970), 189
41. Farah, M., E. Laham, A. Ezzeddine und W. Tabbara:
Cancer de la glande parathyroide; revue de 62 cas
de la littérature et commentaire à propos d'un cas
compliqué de métastases pulmonaires.
Presse méd. 78 /52 (1970), 2329
42. Florer, R.E.:
Carcinoma of the parathyroid gland.
Amer. Surg. 30 (1964), 834
43. Fredell, C.H., M.A. McIver und J.W. Ferrebee:
Carcinoma of the parathyroid gland with hyper-
parathyroidism.
Surgery 42 (1957), 959
44. Fretheim, B. und H.F. Lange:
Carcinoma of the parathyroid with hyperpara-
thyroidism.
Acta endocr. scand. (Kbh) 1 (1948), 203
45. Gale, T.C. und C.W.J. Owens:
Hyperfunctioning carcinoma of the parathyroid
gland.
J. postgrad. Med. 48 (1972), 628
46. Geisbe, H.:
Das Nebenschilddrüsenkarzinom.
Bruns`Beitr. klin. Chir. 213 (1966), 325
47. Gentile, J.R., H.L. Skinner und L.L. Ashburn:
The parathyroid glands; malignant tumor with
osteitis fibrosa cystica.
Surgery 10 (1941), 793
48. Ghosh, M.S. und S.M. Monit:
Carcinoma parathyroid.
Bull. Calcutta Sch. trop. Med. XVIII (1970), 120

49. Gittler, R.D. und H. Maier:
Carcinoma of the parathyroid.
Arch. intern. Med. 130 (1972), 413
50. Glenn, F.:
Surgical treatment of hyperparathyroidism.
Ann. Surg. 149 (1959), 305
51. Goepfert, H., Ch.R. Smart und D.B. Rochlin:
Metastatic carcinoma of parathyroid and
hormonal chemotherapy: Case report and response
to Hexestrol.
Ann. Surg. 164 /5 (1965), 917
52. Gold, E.:
Exp. Med. Surg. 20 (1962), 41
zitiert nach Geisbe (46)
53. Golden, A., J.J. Canary und D.M. Kerwin:
Concurrence of hyperplasia and neoplasia of the
parathyroid glands.
Amer. J. Med. 38 (1965), 562
54. Golden, A.:
Parathyroid glands.
The Williams & Wilkins Co./ Baltimore
Bloodworth, J.R. (1968), 181
55. Goyer, R.:
Mém. Acad. Chir. 73/31 (1947), 641
zitiert nach Bissi (16)
56. Grayzel, E.F.:
Hyperparathyroidism in a patient with para-
thyroid carcinoma: 15-years follow-up.
Arch. intern. Med. 120 (1967), 349
57. Guichard, A., G. de Mourgues, R. Creyssel und
R. Grozel:
Epithélioma parathyroïdien sécrétant avec ostéose
parathyroïdienne et tumeur à myéloplaques.
Presse méd. 67 /26 (1959), 1060
58. Gutman, A.B.:
A Text Interscience Publis. Inc.
New York 19 (1943)
zitiert nach Bissi (16), Black (18) und Geisbe (46)
59. Haas, H.G.:
Knochenstoffwechsel und Parathyreoidea-Erkrankungen.
S. Thieme Verlag Stuttgart (1966)
60. Hack, U.Stjr. und N.C. Swannanoa:
Malignant tumors of the parathyroid glands.
Arch. Surg. 60 (1950), 247

61. Haff, R.C. und W.F. Ballinger:
Causes of recurrent hypercalcemia after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism.
Ann. Surg. 173 / 6 (1971), 884
62. Hellström, J.
Primary hyperparathyroidism. 138 cases.
Acta chir. scand. Suppl. 294 (1962), 68
63. Hioco, D.-J., Ph. Bordier, F.C. Hugues,
J. Amouroux, P. Cornu, J.-M. Segestreaa und
M. Lamotte:
Le cancer des parathyroides.
Sem. Hôp. Paris 48 / 6 (1971), 872
64. Holmes, E.C., D.L. Morton und A.S. Ketcham:
Parathyroid carcinoma: A collective review.
Ann. Surg. 169 / 4 (1969), 631
65. Imbriglia, J.E.:
Endocrinologically active parathyroid cancer.
Philipp. J. Cancer 4 (1962), 297
zitiert bei Dubost (34)
66. Irmer, W. und B. Rommeney:
Hyperparathyreoidismus mit gastraler Symptomatik durch metastasierendes Karzinom der Epithelkörperchen.
Med. Welt 24 / 48 (1973), 1877
67. Jordan, G.L., G.W. Curd, F. Gyorkey und
M.E. DeBakey:
Carcinoma of parathyroid.
Arch. Surg. 1 (1958), 87
68. Justin-Besancon, L., M. Lamotte, M. Grivaux,
S. Lamotte-Barrilon, P. Béné, J.M. Segestreaa
und P. Delavière:
Hyperparathyroidie subaigue mortelle par
adénocarcinome parathyroïdien.
Bull. Soc. Médicale 77 (1961), 1097
69. Kay, S. und D.M. Hume:
Carcinoma of the parathyroid glands.
Arch. Path. 26 (1973), 316
70. Kelly, T.R.:
Parathyroid carcinoma: A case report and
review of the literature.
Amer. Surg. 35 / 5 (1969), 374
71. Kertsman W. und W. Nikulina:
Maligne Tumore der Nebenschilddrüsen (russ.).
Khirurgiya (Mosk.) 41 (1965), 40

72. Kertsman, W., L.N. Starostin und K.N. Kasejev:
Spezifische Charakteristika des klinischen
Verlaufs von Karzinomen der Nebenschilddrüsen (russ.).
Klin. Med. (Mosk.) 50 (1972), 81
73. Khachadurian, A.:
Ann. intern. Med. 56 (1961), 931
zitiert nach Geisbe (46)
74. Kilgore:
(1947) zitiert nach Norris (96)
75. Kimberlay, R.:
Sth. med. J. (Bgham. Ala.) 50 (1957), 609
zitiert nach Geisbe (46)
76. King, E.S.J. und B. Wood:
Parathyroid tumor with visceral metastases.
J. Bact. Path. 62 (1950), 29
77. Kleinfeld, G.:
Parathyroid carcinoma.
Cancer (Philad.) 12 (1959), 908
78. Kramer, W.M.:
Association of parathyroid Hyperplasia with
Neoplasia.
Amer. J. Path. 53 (1970), 275
79. Krementz, E.T., J.L. Race, W.H. Sternberg und
W.D. Hawley:
Parathyroid adenoma: Problems in diagnosis
and management.
Ann. Surg. 165 (1967), 681
80. Krementz, E.T., R. Neager, W. Hawley und
R. Weichert:
The first 100 cases of parathyroid tumor from
Charity Hospital of Louisiana.
Ann. Surg. 173 (1971), 872
81. Lazar, A.W., R.L. Landau und A. Kappas:
Metastatic carcinoma of parathyroid and
persistent hyperparathyroidism.
Arch. Path. 72 (1961), 484
82. Mandl, F.:
Hyperparathyroidism. A Review of historical
developments and the present state of know-
ledge on the subject.
Surgery 21 (1947), 394
zitiert nach Cope (25) \

83. Mansour, K. und H. Letton:
Adenocarcinoma of the parathyroid gland:
Review of the literatur and report of
one case.
Amer. Surg. 33 / 5 (1967), 378
84. Maruelle, R.:
Mem. Acad. Chir. 76 (1950), 801
zitiert bei Black (16)
85. Massachusetts General Hospital (T. Mallory,
B. Castleman und E.E. Parris):
Case 34 491
New Engl. J. Med. 239 (1948), 894
86. Massachusetts General Hospital (T.B. Mallory,
B. Castleman und V.W. Towne):
Case 37 091
New Engl. J. Med. 244 (1951), 333
87. Massachusetts General Hospital (B. Castleman
und V.W. Towne):
Case 39 101
New Engl. J. Med. 248 (1953), 426
88. Massachusetts General Hospital (B. Castleman
und B.U. Kibbee):
Case 29-1963
New Engl. J. Med. 268 (1963), 943
89. Mendiola, R.:
Rev. mex. Cirurg 10 (1942), 387
zitiert nach Norris (96) und Hack (60)
90. Meyer, K.A. und A.B. Ragins:
Carcinoma of the parathyroid gland.
Surgery 14 (1943), 282
91. Murie, N., J.C. Daubert, Y. Pawlotsky,
Y. Louvet und M. Bourel:
Deux cancer parathyroïdiens sécrétants
étude anatomo-clinique.
Ann. Endocr. Paris 33 (1972), 165
92. Murie, N., B. Ferrand und P. Etienne:
Le cancer des parathyroïdes. Revue générale
de 109 observations.
Nouv. Presse méd. 2 / 19 (1973), 1293
93. Murphy, R.:
Carcinoma of the parathyroid glands;
report of a case with a five-year-follow-up.
Surg. Clin. N. Amer. 39 / 3 (1959), 647
94. Nardi, G.L.:
zitiert nach Geisbe (46)

95. Newton, N.C. und M. Sumich:
Hyperfunctioning parathyroid carcinoma.
Med. J. Aust. 55 /II/5 (1968), 219
96. Norris, E.H.:
Collective Review: Carcinoma of the parathyroid glands. With a preliminary report of three cases.
Int. Abstr. Surg. Suppl. 86/I (1948), 1
97. Ober:
(1947), zitiert nach Norris (96)
98. O'Donovan, D.K., H.S. Meade und J. McGrath:
Irish J. Med. Sci. 6 (1951), 241
zitiert nach Pollack (106)
99. Pak, Ch., M.R. Wills, G.W. Smith II und F.C. Barrter:
Treatment with thyreocalcitonin of the hypercalcemia of the parathyroid carcinoma.
J. Clin. Endocr. 28 (1968), 1657
100. Parsons, V., M. Baum und M. Self:
Effect of Mithramycin on calcium and hydroxyproline metabolism in patients with malignant disease.
Brit. Med. J. 1 (1967), 474
101. Pasqualini, C. und L. Malin:
Considerazioni sul carcinoma della paratiroide.
Arcisped. S. Anna Ferrara 22 (1969), 363
102. Perelman, W.M. und P.W. Loswinowa:
Ein Fall von Recklinhausenscher Erkrankung mit maligner Entartung eines Nebenschilddrüsenadenoms.
Klin. Med. (Mosk.) 1 (1964), 119
103. Perlia, Ch. P., N.J. Gubisch, I. Wolter, D. Edelberg, M.M. Dederick und S.G. Taylor III:
Mithramycin treatment of hypercalcemia.
Cancer (Philad.) 25/2 (1970), 389
104. Pielsticker, K., H. Meisner und D. Engelhardt:
Nebenschilddrüsenkarzinom mit rezidivierendem primärem Hyperparathyreoidismus.
Med. Welt 22/42 (1971), 1638
105. Pluot, M.:
Carcinome parathyroïdiens non sécrétant à propos d'un cas.
Ann. Méd. Pharm. Reims 6 (1969), 255
zitiert nach Murie (92)

106. Pollack, S., R.R. Goldin und M. Cohen:
Parathyroid carcinoma: a report of two
cases and a review of the literature.
Arch. intern. Med. 108 (1961), 139
107. Raith, L.:
Symptomatik und Therapie paraneoplastischer
Endokrinopathien.
Münch. Med. Wschr. 115 /19 (1973), 892
108. Rapoport, A., A.H. Sepp und W.H. Brown:
Carcinoma of the parathyroid gland with
pulmonary metastases and cardiac death.
Amer. J. Med. 28 (1960), 443
109. Rossi, P. F.J. Carillo und B. Johnston:
Angiography in the diagnosis of para-
thyroid carcinoma.
New. Engl. J. Med. 28 (1971), 198
110. Saunders, K.:
Carcinoma of the parathyroid.
Proc. roy. Soc. Med. 63 (1970), 453
111. Scandellari, C., N. Conte, L. Chieco-
Bianchi und G. Ferlin:
Contributo alla conoscenza del cancro delle
paratioidi.
Acta med. Hist. patav. 28 (1968), 306
112. Schantz, A. und B. Castleman:
Parathyroid carcinoma: a study of 70 cases.
Cancer (Philad.) 31 (1973), 600
113. Scharf, Y., O. Better, B. Gellei, J. Hemli
B. Peled und S. Brandstaetter:
Long-standing recurrent pancreatitis as manifested
in parathyroid carcinoma.
Brit. J. Radiol. 42 (1969), 224
114. Sherif, M., N. Ei-Bolkany und N. Khattar:
Carcinoma of the parathyroid gland; a case
report and review of the literature.
J. Egypt. Med. Ass. 53 (1970), 71
115. Sieracki, J.C. und R.C. Horn jr.:
Nonfunctional carcinoma of the parathyroid.
Cancer (Philad.) 13 (1960), 502
116. Sigurdsson, G., N.Y.J. Woodhouse, S. Taylor
und G.F. Joplin:
Stilboestrol diphosphate in hypercalcemia due
to parathyroid carcinoma.
Brit. Med. J. 1 (1973), 27

117. Singer, F.R., R.M. Neer, T.M. Murray, H.T. Keutmann. L.J. Deftos und J.T. Potts: Mithramycin treatment of intractable hypercalcemia due to parathyroid carcinoma. New Engl. J. Med. 283 (1970), 634
118. Straus, F.H. und E. Paloyan: The pathology of hyperparathyroidism. Surg. Clin. N. Amer. 49 (1969), 27
119. Summers, V.K., P.R. Hawe und J.C. Collins: Carcinoma of the parathyroid gland. Brit. J. Surg. 47 (1959/60), 274
120. Tange, J.D.: Carcinoma of the parathyroid gland. Brit. J. Surg. 46 (1948), 254
121. Tebo, H.: J. oral Surg. 17 (1959), 68
zitiert nach Geisbe (46)
122. Tenenbaum, B., N. Hartel-Ulkowska, E. Rukszan und S. Chodkowska. Przypadek choroby Recklinghausena na tle gruczolako-raka przytarczyc. Endocr. Pol. XIII (1962), 501
123. Thiele, J., E. Reale und A. Georgii: Ein Beitrag zur Feinstruktur von endokrinen aktiven Epithelkörperchenkarzinomen. Virchows Arch. Abt. B. Zellpath. 13 (1973), 153
124. Tiwisinia, Th. und V. Brockhoff: Zum rezidivierenden primären Hyperparathyreoidismus. Chirurg 35/12 (1965), 554
125. Valdina, E.A. und J. und F. Bobrow: Giperparatiroidnaia vistseropatiia pri rake parashchitovidnoi zhelezy. Vop. Onkol. 15 (1970), 103
zitiert nach Index Medicus 11/2 (1970)
126. Weissmann, I., J.P. Worden und J.M. Christie: Mediastinal parathyroid carcinoma with metastases. Radiology 68 (1957), 352
127. Welte, H. und M. Dechaume: Cancer parathyroïdien récidivant. Mém. Acad. Chir. 92 (1966), 611
128. Woolner, L.B., F.R. Keating jr. und B.M. Black: Tumors and hyperplasia of the parathyroid glands: A review of the pathological findings in 140 cases of primary hyperparathyroidism. Cancer (Philad.) 5 (1952). 1069

129. Wray, St.:
Carcinoma of the parathyroid gland.
J. Path. Bact. 66 (1953), 231
130. Wright, R.B. und R. Mathieson:
Parathyroid carcinoma: report of a case
and review of the literature.
Scot. med. J. 3 (1958), 176
131. Young, J.H. und K. Emerson jr.:
Parathyroid carcinoma associated with
acute parathyroid intoxication.
Ann. intern. Med. 30 (1949), 823
132. Zissman, E.:
(1969), zitiert nach Pak (99).

F. Lebenslauf

Name: Eva Johanna Loserth, geb. Lutz

Geburtsdatum u.-ort: 16.6.1950 in München

Familienstand: verheiratet seit 3.8.1972 mit dem Medizinstudenten Erich Loserth

Bekenntnis: röm.-katholisch

Eltern: Vater: Bankamtsrat Josef Lutz
Mutter: Anna Lutz, geb. Schoder

Ausbildung: 1956-1960: Volksschule an der Schwindstraße in München;
1960-1969: Besuch des Städtischen Louise-Schröder-Gymnasiums in München;
1969: Ablegung der Reifeprüfung;
Wintersemester 1969/70: Immatrikulation zum Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilian-Universität München.
Sommersemester 1970: Ablegung der Naturwissenschaftlichen Vorprüfung.
Wintersemester 1971/72: Ablegung der Ärztlichen Vorprüfung.
Sommersemester 1972 bis Wintersemester 1974/75: Studium der Klinischen Fächer ebenfalls an der Ludwig-Maximilian-Universität in München mit Abschluß durch die Ärztliche Prüfung nach dem Wintersemester 1974/75.

